

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raphaël RAPPAPORT

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 5 juin 1932, à Leipzig (Allemagne)

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 1960

Contribution
à l'étude du syndrome de perte de sel
au cours
des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1960

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : RAPPAPORT

Prénom : RAPHAEL

Date de soutenance : 8 juin 1960

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

RAPPAPORT (RAPHAEL) —
Contribution à l'étude du syndrome de perte de sel au cours des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes.
— Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1960, in-8°, 116 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1960, N°).

RAPPAPORT (RAPHAEL) —
Contribution à l'étude du syndrome de perte de sel au cours des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes.
— Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1960, in-8°, 116 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1960, N°).

RAPPAPORT (RAPHAEL) —
Contribution à l'étude du syndrome de perte de sel au cours des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes.
— Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1960, in-8°, 116 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1960, N°).

RAPPAPORT (RAPHAEL) —
Contribution à l'étude du syndrome de perte de sel au cours des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes.
— Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1960, in-8°, 116 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1960, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raphaël RAPPAPORT

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 5 juin 1932, à Leipzig (Allemagne)

Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 1960

Contribution

à l'étude du syndrome de perte de sel

au cours

des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur



IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin N...
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Tenon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N...
Cliniques médicales	Boucicaut LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULIÉ (P.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Pitié DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DE GENNÈS (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
{ Baudelocque	MERGER (R.)
{ Foch (Suresnes)	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	N...
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	N...
Clinique urologique (Cochin)	GIROUD (A.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
» (Prof. à titre personnel)	DE SÈZE (S.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	VERNE (J.)
Histologie	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
» (Prof. à titre personnel)	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	PIÉDELIERRE (R.)
Médecine légale	FASQUELLE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	GALLIARD (H.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
» (Prof. à titre personnel)	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
» (Prof. à titre personnel)	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie expérimentale et comparée	MILLIEZ (P.)
Pathologie médicale	TURIAT (F.)
Pathologie respiratoire	BOUDIN (G.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
» (Prof. à titre personnel)	BINET (L.)
Physiologie	BARGETON (D.)
» (Prof. à titre personnel)	PARROT (J.)
» (Prof. à titre personnel)	LEPAGE (F.)
Physiologie et pathologie obstétricale	DOGNON (A.)
Physique médicale	DJOURNO (A.)
» (Prof. à titre personnel)	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	LÉGER (L.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CONTE (M.)
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

MM.

Anatomie	{ CABROL (C.)	Anatomie	{ BUSSER (F.)
	{ COUINAUD (C.)	pathologique	{ GOUYGOU (Ch.)
	{ OLIVIER (G.)		{ ORCEL (L.)
Anatomie	{ GAUTHIER-VILLARS		{ PAILLAS (J.)
pathologique	{ (Mlle P.) pr. s. ch.	Anesthésiologie	{ VOURC'H (G.)

MM.

Bactériologie . . .	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
Biologie appl. à l'Éducat. phys. et aux Sports .	PLAS (F.)
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.)

MM.

Pathologie chirurgicale . . .	{ LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>pr. s. ch.</i> ROYER (P.) WOLFROHM (R.)
Pédiatrie- Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . .	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i> <i>pr. s. ch.</i> KELLERSHOHN
Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE	Clinique	{ GRASSET (J.)
		obstétricale . .	{ MAYER (M.)
			{ RAVINA (J.)
Clinique	{ ABOULKER (P.)	Clinique	{ DESVIGNES (P.)
chirurgicale . .	{ AMELINE (A.) <i>pr. s. ch.</i>	ophthalmologique	{ OFFRET (G.)
	{ HUGUIER (J.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	{ OLIVIER (C.)	Clin. pédiatrique	
	{ PADOVANI (P.)	et puériculture	LAPLANE (R.)
	{ POILLEUX (F.)	Clinique	
	{ ROUX (M.)	psychiatrique .	BARUK (H.)
	{ VERNE (J.-M.)	Clinique	
Clinique	{ DOMART (A.)	urologique . . .	KUSS (R.)
médicale	{ PERRAULT (M.)	Médecine légale	GAULTIER
	{ RAMBERT (P.)		
	{ THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	{ Mme BEURLAND (H.),
	{ Mlle CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
	{ QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale
de la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse. Ses conseils, son
enseignement nous ont tracé la voie vers la
pédiatrie.*

*Qu'il trouve ici l'assurance de notre pro-
fonde reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERRE MOZZICONACCI

Médecin de l'Hôpital d'Enfants de Bicêtre

*Il a inspiré le sujet de ce travail, mais
aussi aidé à sa réalisation dans la lettre et
dans l'esprit.*

*Qu'il veuille voir ici l'expression de notre
très vive gratitude.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*La confiance qu'il a bien voulu nous
témoigner, sa gentillesse ont été pour nous
irremplaçables.*

*Qu'il trouve ici le témoignage de notre
très sincère fidélité.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN GOSSET

Professeur de Clinique Chirurgicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN MATHEY

Professeur de Clinique de Chirurgie Pleuro-Pulmonaire

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale

MONSIEUR LE DOCTEUR FRED SIGUIER

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de Clinique de Pédiatrie Sociale

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE SOULIÉ

Professeur de Clinique Médicale

MONSIEUR LE PROFESSEUR STANISLAS DE SÈZE

Professeur à la Chaire d'Histoire de la Médecine

INTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR CLÉMENT LAUNAY

Médecin de l'Hôpital Hérold

MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE

Professeur de Clinique de Pédiatrie Sociale

MONSIEUR LE DOCTEUR FRED SIGUIER

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT DREYFUS

Professeur de Clinique Médicale

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERNARD DUPERRAT

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE SOULIÉ

Professeur de Clinique Médicale

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT MALLET

Médecin de l'Hôpital Hérold

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERRE MOZZICONACCI

Médecin de l'Hôpital d'Enfants de Bicêtre

A MES AUTRES MAÎTRES
DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR VERLIAC

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERRE ROYER

MONSIEUR LE DOCTEUR P. CHICHE

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR C. BETOURNE

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR J. SÉBAOUN

MONSIEUR LE DOCTEUR P. VERNANT

MONSIEUR LE DOCTEUR F. GIRARD

MONSIEUR LE DOCTEUR J. ATTAL

A MES COLLÈGUES DE L'INTERNAT

INTRODUCTION

Grâce aux nombreux travaux qui lui ont été consacrés, l'hyperplasie surrénale congénitale est actuellement une affection bien connue du clinicien : c'est une des causes les plus communes d'intersexualité chez la fille, d'insuffisance surrénale chez le nourrisson.

Sa thérapeutique, de même que son interprétation pathogénique, sont véritablement nées avec l'utilisation de la cortisone. Le nombre des cas observés est depuis longtemps suffisant pour avoir pu en préciser le mode de transmission. Elle a pris place ainsi dans le grand groupe des maladies par erreur du métabolisme.

A l'opposé, lorsqu'on aborde le problème du syndrome de perte de sel, on se heurte à de nombreuses difficultés dans :

- son analyse même, car peu nombreuses sont les observations comportant des bilans électrolytiques portant sur le sodium et le potassium ;
- son aspect clinique : à côté de la grande « insuffisance surrénale » du nourrisson, y a-t-il place pour des formes plus modérées et peut-être plus tardives ?
- sa signification génétique : en particulier ses rapports avec l'hyperplasie surrénale à forme virilisante pure ;
- l'interprétation des études hormonales enfin.

C'est pourquoi nous avons tenté, à la lumière des données essentielles de la physiologie rénale et hormonale de l'eau, du sodium et du potassium, et compte tenu des schémas actuels de l'hormonogénèse surrénale, de reprendre l'étude du syndrome de DEBRÉ et FIBIGER. Ce travail a été entrepris à propos de trois observations personnelles d'hyperplasie surrénale congénitale.

Aspects généraux des hyperplasies
surrénales congénitales virilisantes
non compliquées

C'est une entité clinique caractérisée par une surproduction d'androgènes, congénitale et non tumorale. Elle résulte d'un défaut héréditaire dans la synthèse du cortisol, au niveau de la cortico-surrénale non tumorale.

Dans le mémoire de FIBIGER (1905), on trouve relation de deux observations d'intersexualité dues à CRECCHIO (1865) et MARCHAND (1891) [60]. En 1872, OGSTON décrit trois cas de pseudo-hermaphrodisme féminin avec hyperplasie surrénale [132]. En 1910, APERT fait une remarquable revue de la question, et GALLAIS, en 1912, introduit le terme de syndrome génito-surrénal [3, 65]. L'essentiel dans la compréhension et le traitement de cette affection date de 1950, lorsque BARTTER d'une part, WILKINS d'autre part, mirent en évidence l'effet de l'A.C.T.H. et du cortisol sur les éliminations hormonales et électrolytiques [10, 37].

L'hyperplasie surrénale congénitale virilisante pure est due à un défaut de 21-hydroxylation sur la voie du cortisol : c'est la forme classique.

Elle peut être compliquée de :

- perte de sel (précoce ou tardive);
- d'hypoglycémie ;
- de fièvre périodique.

On lui opposera la forme hypertensive, qui partage avec elle le syndrome d'hyperandrogénie ; mais ici le bloc enzymatique porte sur la 11-bêta-hydroxylation.

CLINIQUE

Les hyperplasies surrénales congénitales virilisantes ont en commun un symptôme constant : l'hyperandrogénie, avec ses conséquences cliniques, métaboliques et psychologiques. Isolée, cette dernière constitue la forme virilisante pure, aspect le plus fréquent des hyperplasies congénitales. Il peut se compliquer d'un syndrome de perte de sel : dans les deux cas, existe un défaut de 21-hydroxylation sur la voie de synthèse du cortisol.

Ailleurs, l'hyperandrogénie s'associe à une hypertension artérielle réductible sous traitement cortisonique. La première observation en fut rapportée par SHEPARD et CLAUSEN [162]. EBERLEIN et BONGIOVANNI [52] ont montré qu'il s'agissait là d'une anomalie métabolique différente, à savoir un défaut de 11-bêta-hydroxylation (dont témoigne l'élimination urinaire importante de tétra-hydro-S). Il n'existe jamais de syndrome de perte de sel au cours de ces formes hypertensives.

Nous laisserons ici délibérément de côté l'hyperplasie lipoïde congénitale de PRADER et GURTNER [142] : elle comporte certes aussi un syndrome d'insuffisance minéralocorticoïde, mais l'intersexualité n'existe que chez le garçon, les 17-céto et 17-O.H.-stéroïdes sont très abaissés.

A. — LES ANOMALIES SEXUELLES

Elles posent des problèmes essentiellement différents selon le sexe.

1) CHEZ LA FILLE

La différenciation sexuelle paraît anormale dès la naissance. L'existence d'une intersexualité est ici fondamentale, apportant la preuve d'une anomalie remontant à la vie intra-utérine.

Cette intersexualité porte exclusivement sur les organes génitaux externes, car le sexe gonadique et celui des organes génitaux internes est toujours féminin (appareil müllerien et utérus existent). Le sexe chromatinien est féminin avec présence du corpuscule chromatinien. Les embryologistes expliquent ces faits par une hyperandrogénie sur-rénale ayant débuté entre le stade de 50 mm (deux mois) et celui de 170 mm (quatre à cinq mois) de la vie intra-utérine : c'est dire qu'elle ne peut apparaître qu'après différenciation complète des canaux de Wolff et de Müller, et avant la fin de l'organogenèse génitale externe qui, chez la fille, se situe vers le quatrième mois [96, 97].

Avec PRADER [139], nous pouvons retenir cinq types cliniques allant :

- a) D'une conformation féminine avec vagin et urètre normaux ; mais il existe une hypertrophie clitoridienne (ici l'hyperandrogénie est survenue après le cinquième mois).
- b) A une inversion complète du sexe génital externe avec cependant absence de testicules dans les bourses : c'est un « garçon » cryptorchide avec sexe chromatinien féminin. L'uréthroscope montrerait alors l'abouchement du vagin au niveau du *veru montanum*. Avec JEUNE, soulignons la grande valeur diagnostique d'une émission sanglante à la naissance, témoin de la communication urétro-vaginale. Mais cette communication peut manquer et un tractus fibreux la remplace, fixant une cavité vaginale borgne : il n'y a pas, ici, de canalisation du tubercule müllerien (J. MARIE).
- c) Tous les aspects intermédiaires comportent un sinus urogénital visible directement si la fusion des replis labio-scrotaux est restée très partielle, inaccessible au clinicien si cette soudure se prolonge jusqu'à la base du clitoris hypertrophié, ne ménageant qu'un court orifice, qui risquerait d'être pris pour un abouchement urétral sur un hypospade postérieur.

Nous voyons ainsi l'intérêt majeur de :

- la recherche du sexe chromatinien qui, dans tous ces cas, sera féminin : c'est un pseudo-hermaphrodisme féminin ;
- un radio-lipiodol des cavités urétro-génitales qui confirmera la présence du sinus uro-génital et d'un vagin s'opacifiant entre vessie et rectum. Il existe un col utérin visible à l'endoscopie vaginale ;
- la laparotomie devient donc inutile, et nous savons que les anomalies biochimiques apporteront une confirmation indiscutable au diagnostic clinique.

2) CHEZ LE GARÇON

La macrogénitosomie ne devient nette qu'en fin de première année, et souvent même plus tard, entre deux et cinq ans. En réalité, il n'est pas rare que les parents aient remarqué, dès la naissance, une taille excessive de la verge ainsi qu'une certaine pigmentation des organes génitaux. Les garçons, en l'absence de syndrome de perte de sel, ne sont souvent vus qu'à l'occasion d'une fausse puberté précoce iso-sexuelle avec pilosité pubienne et axillaire, érections, voix rauque, acné et séborrhée. Parfois même, un ou deux testicules sont augmentés de volume : dans tous ces cas, les examens anatomiques ou biopsies ont confirmé la présence de tissu surrénalien hyperplasique inclus [136]. Enfin, la présence d'un hypospade chez un garçon n'exclut pas l'éventualité d'une hyperplasie surrénale congénitale (JEUNE).

. B. — AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES

1) L'ACCELERATION DE LA CROISSANCE SOMATIQUE

C'est un élément essentiel de l'hyperandrogénie :

- L'avance porte sur la maturation osseuse, un peu moins sur la taille : le rapport âge osseux/âge statural est toujours supérieur à 1 [121] .
- L'âge dentaire est normal, de même l'âge mental qui correspond à l'âge réel.

Cette avance staturale devient nette dès la fin de la première année et, à l'âge de quatre à cinq ans, l'ossification correspondra à celle d'un enfant de dix à onze ans : dans ces conditions, la taille définitive resterait entre 135 à 155 cm.

2) L'ARRET DU DEVELOPPEMENT GONADIQUE

— *Chez la fille*, existe donc une aménorrhée primaire ; le développement mammaire fait défaut. J. MARIE et coll. ont cependant signalé la possibilité d'un développement prématuré des seins, en l'absence de tout traitement, qui régressait sous corticothérapie [118].

— *Chez le garçon*, les testicules restent petits, sans possibilité de spermatogénèse. L'arrêt de la maturation se fait au stade spermatocyte I [178].

3) LA PIGMENTATION

Elle apparait dans 10 % des cas, parfois généralisée, habituellement limitée aux organes génitaux, à l'aréole des seins ; il est rare qu'elle atteigne les gencives.

4) LES SIGNES DE VIRILISATION

Ils comportent d'abord un développement pileux pubien et axillaire, sans hirsutisme sur le corps. Une forte pilosité faciale existe au delà de la vingtaine. La voix est rauque ; on note parfois de l'acné et une certaine séborrhée.

5) DES ACCIDENTS AIGUS

Ont été rapportés :

- des accidents hypoglycémiques [175] ;
 - des crises vaso-motrices simulant un choc histaminique [24, 68, 76].
-

GÉNÉTIQUE

Le caractère familial de l'hyperplasie surrénale congénitale a été reconnu depuis longtemps. En 1956, CHILDS rapporte 76 cas répartis dans 56 familles [35]. La distribution répond à l'hypothèse d'un gène autosomal récessif. La maladie ne s'exprime qu'à l'état homozygote, une seule génération est en effet atteinte ; les parents sont normaux, mais ils sont hétérozygotes pour la tare : CHILDS a pu montrer que sous A.C.T.H., ceux-ci présentaient une élévation moyenne significative du prégnanetriol. Mais ce test statistique ne peut s'appliquer à l'échelle individuelle. Il est essentiel de savoir que les parents risquent une fois sur quatre, à chaque naissance, d'avoir un enfant anormal. Une consanguinité a été signalée par différents auteurs : CHILDS (1 fois sur 47 familles), KUNDSON (1 fois sur 8), QUINBY, GUILLEMINET, TEPIER [78, 145]. La fréquence de la maladie dans le Maryland est de 1 cas pour 67.000 naissances, soit une fréquence de 1/128 pour le gène.

On a remarqué, dans les séries rapportées, la prédominance du sexe féminin : mais ceci semble dû au fait que les anomalies génitales chez la fille sont plus aisément reconnues. D'ailleurs, dans les fratries des propositi, CHILDS trouve un nombre égal de garçons et filles atteints.

Les formes compliquées de syndrome de perte de sel ou d'hyper-tension artérielle, dues à deux défauts enzymatiques différents, se transmettent indépendamment dans des fratries différentes.

ANOMALIES BIOCHIMIQUES ET PATHOGÉNIE

- Jusqu'en 1950, les publications sont encore éparses, mais déjà une importante contribution était apportée :

- BUTLER et MARRIAN isolent la prégnanetriol en 1937 [32].

- BUTLER, ROSS et TALBOT, en 1939, mettent en évidence [33] une élimination très augmentée de 17-cétostéroïdes chez un garçon de deux ans présentant une macrogénitosomie précoce.

- MASON et KEPLER isolent prégnandiol et prégnanetriol dans les urines au cours d'une H.C.S. et d'une tumeur surrénale.

- Les travaux fondamentaux sont plus récents :

- En 1950, WILKINS, KLEIN et LEWIS montrent la possibilité de freiner l'hyperandrogénie clinique et l'élimination des 17-cétostéroïdes par la cortisone [185].

- Simultanément, les mêmes auteurs précisent l'action de l'A.C.T.H. qui augmente l'élimination des 17-cétostéroïdes, sans modifier les 17-O.H.-stéroïdes [183]. Ainsi se trouvent ébauchées deux épreuves diagnostiques fondamentales : le test à l'A.C.T.H. (dont nous verrons qu'il appelle de nombreuses réserves chez le nourrisson) et l'épreuve de freination de l'hyperstimulation hypophysaire par la cortisone.

- La même année, BARTTER, ALBRIGHT, FORBES et coll. émettent l'hypothèse d'un blocage dans la synthèse du cortisol, dont ils envisagent les étapes [10].

- En 1953, BONGIOVANNI montre que la présence de prégnanetriol est constante dans les urines au cours des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes.

- Depuis cette date, cliniciens et biochimistes ont surtout cherché à préciser la situation de la 21-hydroxylation en fonction des voies de synthèse du cortisol. Citons les travaux fondamentaux de EBERLEIN BONGIOVANNI, MASUDA, GALLAGHER, FUKUSHIMA, GARDNER, MIGEON, FINKELSTEIN, PINCUS, BERGSTRAND. Sans entrer dans le détail des problèmes biochimiques, nous en résumerons l'essentiel.

A. — ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES NÉCESSAIRES AU DIAGNOSTIC

— Les 17-cétostéroïdes sont élevés : dans les premiers mois, ils sont de 2 à 6 mg, pour atteindre, vers dix ans, des taux de 80 mg dans certains cas. Le chiffre normal des 17-cétostéroïdes se situe entre 1,5 et 2,5 mg/24 heures dans la période néonatale et parfois jusqu'au quatorzième jour.

— Les 17-hydroxystéroïdes urinaires et plasmatiques sont diminués ou nuls, mais ils peuvent être normaux.

— L'existence d'une forte élimination urinaire de prégnanetriol est fondamentale ; elle ne fait jamais défaut, même lorsque le taux des 17-cétostéroïdes n'est pas significatif.

— L'hypoglycémie est fréquente, mais en règle modérée.

— Enfin, l'A.C.T.H. exagère l'hyperandrogénie, sans majorer les 17-O.H.-stéroïdes.

— La freination par la cortisone ou mieux par un des dérivés récents (dexaméthasone), provoque une chute rapide des 17-cétostéroïdes et du prégnanetriol urinaire, éliminant en particulier les virilisations post-natales d'origine tumorale [41, 89].

— Le taux des F.S.H. est bas, inférieur à 3 unités-souris. Des exceptions ont été signalées [62, 118].

B. — PATHOGÉNIE DE L'HYPERPLASIE SURRÉNALE CONGÉNITALE VIRILISANTE

1) QUELQUES ASPECTS DE LA SYNTHÈSE DES CORTICOIDES SURRENAUX

Cette synthèse a été précisée par les travaux de l'école de PINCUS, HECHTER, DORFMAN, et au cours d'expériences de perfusions de glandes surrénales, d'incubations de coupes et broyats *in vitro*.

- Le *cholestérol* est le précurseur essentiel des stéroïdes surrénaux ; mais l'existence d'une voie accessoire à partir de l'acétocoenzyme A est très probable :

- la scission de la chaîne latérale entre les carbones 20 et 22 conduit à la Δ -5-prégnénolone ;
 - l'oxydation de l'OH en 3, puis l'isomérisation de la double liaison 5 en 4 assurent le passage à la progestérone.
- Les réactions d'hydroxylation en 17, 21 et 11 conduisent au *cortisol*. Cette séquence semble la plus fréquente, mais on a pu montrer qu'elle n'est pas absolue :
 - EICHHORN a pu obtenir cortisol et corticostérone à partir de 11-OH-progestérone [54] ;
 - le 21-désoxycortisol peut résulter de la progestérone par hydroxylation en 11 puis 17, mais aussi de la 17-OH-progestérone par 11-hydroxylation.

Ainsi la mise en place d'un groupement hydroxyle est de la plus haute importance : mécanisme enzymatique mettant en jeu *une série d'hydroxylases* très spécifiques : elles requièrent la présence d'oxygène et de T.P.N.H. Leur spécificité, eu égard au substrat, est encore mal connue. La 11- β -hydroxylation, par exemple, serait assurée par différentes hydroxylases, en fonction du substrat ; ce système est situé dans les mitochondries ; celui des 17 et 21-hydroxylation se trouve associé aux microsomes.

- L'A.C.T.H. interviendrait précisément sur ces hydroxylations, en activant la formation de T.P.N.H., par un mécanisme complexe qui met en jeu la dégradation oxydative du glucose-6-phosphate.
- En l'absence de 17-hydroxylation, la progestérone sera le précurseur de la *désoxycorticostérone* par unique hydroxylation en position 21.
- La biogenèse de l'*aldostérone* est moins bien connue : elle se ferait essentiellement à partir de la corticostérone par hydroxylation en position 18 et formation d'un groupement aldéhyde. Cette réaction contrôle la vitesse de production d'aldostérone [5]. Pourquoi cette dernière échappe-t-elle en grande partie au contrôle par l'A.C.T.H. ? Ceci reste à préciser.
- Parmi les *androgènes* en C_{19} d'origine surrénale, la déhydroépiandrostérone et la Δ -androstène-dione sont des métabolites essentiels. Ce dernier constitue d'ailleurs une étape sur la voie des œstrogènes. Rappelons que la présence d'un oxygène en 11 sur un 17-cétostéroïdes signe son origine surrénalienne.

- Des stéroïdes ont été isolés de l'urine humaine qui comportent une hydroxylation en position 6 (6-bêta-hydroxylation) et surtout en position 16 (nous y reviendrons à propos du facteur de perte de sel) [18].

2) LE TROUBLE METABOLIQUE AU COURS DES H.S.C.

Il existe deux blocs enzymatiques congénitaux portant respectivement sur :

- *La 11- β -hydroxylation*, arrêtant la synthèse au stade de composé S ; c'est la forme habituellement hypertensive (en réalité, la présence isolée du composé S n'implique pas toujours une hypertension artérielle, ni même le seul défaut de 11- β -hydroxylation) (GANDY [66]).

- *La 21-hydroxylation* * : L'insuffisance ou l'absence de cortisol, freinateur physiologique de l'hypophyse, libère l'A.C.T.H. [167] ; il en résulte une hyperstimulation de la cortico-surrénale ; la synthèse du cortisol, si elle reste possible, est poussée à son maximum (ce qui explique la possibilité de taux non nuls de 17-hydroxycorticostéroïdes, d'une discrète réponse à l'A.C.T.H., d'une augmentation importante et constante du prégnanetriol). FINKELSTEIN a montré que le 11-cétoprégnanetriol apparaît dans l'urine, dans les mêmes conditions, et semble plus spécifique de l'hyperplasie surrénale congénitale [36, 61] ; il y a augmentation constante des 17-cétostéroïdes. Leur fractionnement montre très rarement une augmentation notable de la déhydroépiandrostérone ; enfin existe une hyperœstrogénie d'origine surrénale.

Il est probable que le facteur diurétique du sel est sécrété sous l'influence du même stimulus hypophysaire.

Cette hyperandrogénie et hyperœstrogénie bloquent en retour les gonadotrophines hypophysaires : le taux du F.S.H. est inférieur à 3 unités-souris. Mais quelques observations ont été publiées, avec des chiffres de F.S.H. atteignant 50 unités-souris (BRICAIRE, J. MARIE [118]).

Les symptômes trouvent, pour la plupart, une explication logique à la lumière des données biologiques.

(*) Un des produits métaboliques est le 21-désoxycortisol, étape intermédiaire essentielle sur la voie des dérivés 11-oxygénés isolés dans l'urine [27, 28, 64].

- a) Virilisation, croissance accélérée, pseudo-puberté précoce, inhibition du développement mammaire et testiculaire (du fait de l'hyperandrogénie).
- b) Tendance hypoglycémique : en réalité, l'hypoglycémie franche à traduction clinique est exceptionnelle (WHITE). Ce qui ne manque pas d'être intrigant en regard de l'important défaut de synthèse des glucocorticoïdes.
- c) Insuffisance surrénale, au sens physiologique du terme, car en dehors du déficit minéralo-corticoïde, on doit retenir :
 - l'hypersécrétion de l'hormone mélanotrope responsable de la pigmentation ;
 - la possibilité de mort subite (dont l'explication n'apparaît pas toujours clairement sous forme d'un déséquilibre électrolytique majeur et brutal) ;
 - enfin, la sensibilité de ces enfants aux maladies infectieuses, et particulièrement la rougeole, qui réalise un stress surrénal majeur (GARDNER et WYATT [69]). Il est intéressant de se souvenir qu'un des trois cas rapportés par ces auteurs avait fait l'objet de la publication princeps de syndrome adrénogénital avec hypertension par SHEPARD et CLAUSEN.
- d) Du défaut de 11-hydroxylation, on attendrait une absence d'aldostérone pour expliquer l'éventualité du syndrome de perte de sel. Nous verrons qu'en réalité le déficit d'aldostérone n'est probablement que partiel.
- e) Signalons enfin qu'un enfant de treize ans et demi, dont l'observation est rapportée par GARDNER et MIGEON [68], présentait des crises périodiques associant fièvre, douleurs abdominales, flush, hypotension artérielle. (Il fut publié une première fois comme « episodes resembling histamine poisoning [76].) Les auteurs supposent un excès d'étiocolonolone, car en 1958 KAPPAS a démontré que l'injection de 11- α -hydroxyétiochololone reproduisait un choc fébrile. Celle-ci fut identifiée, par ailleurs, dans deux fièvres périodiques (BONDY [24]).

3) QUELQUES PROBLEMES BIOCHIMIQUES ACTUELS

Le trouble enzymatique aboutit à une surproduction de stéroïdes en C₂₁, et tout particulièrement 17- α -O.H.-progestérone et 21-désoxy-cortisol : le prégnanetriol est leur métabolite urinaire majeur. JAILER [88] pense expliquer l'hyperandrogénie par une augmentation de la 17-O.H.-progestérone et ses dérivés ; mais GOLDZIEHER et REIFENSTEIN [147] démontrent que l'injection de ce stéroïde n'a que peu ou

pas d'effet androgénique ($1/30^e$ de l'androstérone) chez le sujet normal. DORFMAN (1956) suggère que l'hyperandrogénie est due à une augmentation des stéroïdes en C_{19} , et non pas à des catabolites de corps en C_{21} , ce qui paraît plus conforme à l'augmentation relativement importante des $5-\alpha$ -17-cétostéroïdes (série androstane). Ces stéroïdes sont la déhydroépiandrostérone et surtout la Δ -4-androstène-3-17-dione et la Δ -4-androstène-11 β -ol, 3-17-dione [119].

Mais en 1958, au *Congrès de Biochimie*, le même auteur pense, à la suite de travaux récents, que les formes en C_{19} dérivent presque toutes de stéroïdes en C_{21} . Mais alors, on s'explique mal l'augmentation des $5-\alpha$ -stéroïdes.

- a) Le fractionnement des 17-cétostéroïdes urinaires [13, 51, 64, 67, 119], loin d'avoir donné des réponses uniformes, témoigne de la complexité des troubles métaboliques et de grandes variations quantitatives pour chacune des fractions. Il semble exister trois types de fractionnement, selon que l'augmentation prédomine sur :
- les formes hydroxylées en 11, dont la présence est essentielle pour authentifier l'origine surrénale (vagues VI et VII ou fraction C de JAYLE). Elles proviendraient surtout de stéroïdes en C_{19} (FUKUSHIMA, 1959) ;
 - la déhydroépiandrostérone (FUKUSHIMA) (vagues II et III, fraction B de JAYLE) ;
 - l'étiocolonolone et surtout l'androstérone (fraction A, vagues IV et V).
- b) Le bloc enzymatique n'est pas toujours somplet, c'est là une notion fondamentale. Certains malades ont une excrétion notable de tétrahydrocortisol. Certaines observations comportent même un taux normal de 17-hydroxystéroïdes urinaires [64, 119, 176].
- c) FINKELSTEIN a montré que le 11-cétoprègnanetriol apparaît dans l'urine de ces malades, mais jamais au cours des tumeurs. Il semble résulter de la réduction du 21-désoxycortisol (1959). La signification du rapport 11-cétoprègnanetriol/prègnanetriol sera discutée plus loin [36, 61].
- d) BERGSTRAND signale la présence de composés S (sous forme de tétrahydro S) au cours de deux observations d'hyperplasie virilisante sans hypertension [14].
-

OBSERVATIONS

Nous avons pu examiner le frère et la sœur d'une fratrie de trois enfants présentant une hyperplasie surrénale à forme virilisante pure que nous rapportons ici :

PREMIÈRE OBSERVATION

Henri M..., né le 1^{er} novembre 1952, hospitalisé pour la première fois dans le service le 17 août 1959, à l'âge de six ans et demi, pour macrogénitosomie.

● ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Naissance normale, poids à la naissance : 4 kg, cri immédiat. La grossesse s'est déroulée sans incident, en particulier n'a nécessité aucun traitement hormonal. L'enfant a fait successivement et sans complications : eczéma (1954), rougeole (1957), varicelle (1958), coqueluche (1958). Vacciné par le B.C.G. à deux ans, actuellement cuti et patch-tests sont négatifs.

● CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE

Elle est très accélérée, ainsi qu'en témoignent les mensurations successives :

	<i>Taille</i>	<i>Poids</i>
— Naissance	54 cm	4 kg
— 1 an	78 cm	10,2 kg
— 2 ans	92 cm	14,2 kg
— 3 ans	103 cm	18 kg
— 4 ans	113 cm	
— 5 ans	125 cm	
— 6 ans	132 cm	26,7 kg
— 6 ans 1/2	138 cm	30,3 kg

A son entrée dans le service

On constate un développement somatique harmonieux, nettement en avance (+ 17 %).

Le poids est en rapport avec la taille. Il n'y a aucune pigmentation anormale, pas d'acné ; la voix serait devenue plus grave récemment.

L'âge osseux (coude, poignet, hanche, genou, pied) se situe entre onze et douze ans.

● DÉVELOPPEMENT DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES

Dès la naissance, la mère a remarqué la taille anormalement grande de la verge. Actuellement, pénis très hypertrophié : 8 cm de long, circonférence 7 cm ; présence d'érections et peut-être d'éjaculations. Testicules petits et égaux (taille d'une noisette). Nombreux poils pubiens. Pas de pilosité axillaire.

Le sexe chromatinien (Docteur M. GAUTIER), sur frottis buccal, est masculin.

— Le reste de l'examen clinique est négatif. La tension artérielle à 10,5-5 ; un E.C.G. normal.

— Il n'y a eu à aucun moment d'épisode clinique permettant de suspecter un syndrome de perte de sel.

● EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Nous donnons dans les tableaux les résultats des examens hormonaux et électrolytiques pratiqués chez cet enfant.

Par ailleurs :

— Épreuve d'hyperglycémie provoquée : normale : à jeun : 1,1 g %.

— Test de diurèse provoquée : eau ingérée : 900 cm³ ; éliminée en quatre heures : 950 cm³.

— Electrolytes sanguins (avant traitement) :

	18 août 1959	19 octobre 1959
— Delta-cryoscopique	— 0°54	— 0°54
— Sodium	135 mEq	139,1 mEq
— Potassium	4,49 »	4,87 »
— Chlore	105,9 »	105,5 »
— Réserve alcaline	25,4 »	15,2 »
— Protides	14,5 »	15,2 »
— Urée	0,30 g %	0,35 g %
— Electrolytes totaux	301 mEq	297 mEq

● EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Du 17 août au 17 octobre 1959, date de la deuxième hospitalisation au cours de laquelle a été commencé le traitement, le gain de taille a été de 1,5 cm, le gain pondéral de 1 kg (139 cm et 31,3 kg).

Les posologies successives de dexaméthasone ont été :

	17-céto./24 h	17-O.H./24 h
— 2 mg du 4 au 20 novembre		
— 1,5 mg du 20 novembre au 3 décembre	0,48 mg	2,6 mg
— 1 mg du 3 au 11 décembre	1,32 mg	1,15 mg

A cette date :

— facies cortisonique ;

— boulimie ;

— prise pondérale de 3.600 g.

— 0,25 mg du 11 décembre au 19 janvier 1960	2 mg	2,40 mg
— 0,125 mg du 19 janvier au 29 février	3 mg	1,65 mg
— 0,125 mg du 19 avril	1,35 mg	0,35 mg

Ainsi un freinage de la sécrétion des 17-cétostéroïdes est rapidement obtenu avec une dose initiale de 2 mg/jour de dexaméthasone, mais au prix peut-être d'un surdosage ; le retour à des doses modérées (0,125 mg) s'accompagne par contre d'une élimination de 17-cétostéroïdes à 3 mg, légèrement supérieure à la normale pour l'âge de six ans et demi, en février. Par contre, la croissance durant ces quatre mois a été arrêtée, car le 29 février 1960 : taille : 1,30 m ; poids : 32,800 kg.

DEUXIÈME OBSERVATION

Marie-Françoise M..., deuxième enfant de la famille, sœur du précédent, née le 7 mars 1955, hospitalisée dans le service le 17 août 1959 pour pseudo-hermaphrodisme.

● ANTÉCÉDENTS PERSONNELS

Naissance normale ; poids à la naissance : 3.900 grammes ; née à terme, cri immédiat. La grossesse avait été normale, sans aucun traitement hormonal. L'enfant a fait successivement et sans complications : eczéma (1955), rougeole (1957), varicelle (1958) ; enfin primo-infection en juillet 1958, traitée par un dérivé de l'isoniazide pendant six mois.

● CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE

Très accélérée, comme chez le frère aîné :

	Taille	Poids
— Naissance	52 cm	3,9 kg
— 1 an	—	9,5 kg
— 2 ans	92 cm	—
— 3 ans	103 cm	—
— 4 ans	114 cm	19,5 kg
— 4 ans 1/2	117,5 cm	20,6 kg

A son entrée dans le service

On constate un développement somatique harmonieux, avec une avance staturale de 13 % et un poids normal pour cette taille.

Aucune pigmentation anormale, pas d'acné. La voix est rauque, grave (mais elle aurait toujours été telle); absence de vergetures.

L'âge osseux (coude, poignet, hanche, genou) est d'environ onze ans.

● DÉVELOPPEMENT GÉNITAL

— Dès la naissance, se sont produites quelques émissions sanglantes.

On remarque alors l'intersexualité.

— Actuellement, elle présente : un clitoris très développé, péniforme, de grandes lèvres molles, d'aspect scrotal, laissant voir deux orifices distincts : le vagin et l'urètre. Cette disposition, avec la présence d'une saillie muqueuse entre les deux orifices, a pu être bien objectivée au cours de l'intervention correctrice faite par la suite. Il n'y a pas de sinus uro-génital. Notons par ailleurs une discrète soudure postérieure des deux grandes lèvres. On peut donc classer cette forme dans le type I de Prader.

— Le génitogramme confirme la présence d'une nette cavité vaginale.

— Il existe depuis huit mois un léger duvet sus-pubien.

Le sexe chromatinien (Docteur M. GAUTIER), fait sur frottis buccal, est féminin.

Le sexe chromosomique (Docteur M. GAUTIER), fait sur un fragment de biopsie per-opératoire, est du type XX avec 46 chromosomes.

● DÉVELOPPEMENT PSYCHIQUE

Il est tout à fait normal ; l'enfant ayant été dès la naissance considérée comme une fille, l'orientation féminine est excellente.

— Le reste de l'examen clinique est négatif : T.A. à 10-5 ; E.C.G. normal.

Aucun antécédent clinique ne suggérerait un syndrome de perte de sel.

● EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

— Epreuve d'hyperglycémie provoquée : normale ; glycémie à jeun : 1 g %.

— Test de diurèse provoquée : eau ingérée : 700 cm³ ; eau éliminée dans les quatre heures : 710 cm³.

— Electrolytes sanguins (avant traitement) :

	18 septembre	19 octobre
— Delta-cryoscopique	— 0°51	— 0°55
— Sodium	135 mEq	143,5 mEq
— Potassium	4,1 »	4,6 »
— Chlore	102 »	104 »
— Réserve alcaline	—	17
— Protides totaux	67 g	75 g
— Urée	0,35 g	0,32 g

● EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

A la date du début du traitement hormonal, le 4 novembre, le poids est de 20,100 kg. La taille était de 1,185 m le 17 octobre 1959.

L'enfant reçoit pendant trois jours 2 mg de dexaméthasone, puis :

	17-céto./24 h	17-O.H./24 h
— 1,5 mg du 7 au 20 novembre		
— 0,5 mg du 20 novembre au 26 décembre	4,7 mg	< 0,5 mg
— 0,25 mg du 26 décembre au 19 janvier 1960	2,1 mg	1,5 mg
— 0,125 mg du 19 janvier au 29 février	2,2 mg	2,5 mg

— Hospitalisée à nouveau le 29 février 1960 :

- Poids : 24,4 kg (+ 4 kg).
- Taille : 1,20 m (+ 1,2 cm).
- Age osseux inchangé.

Le gain statural de 1,2 cm témoigne encore peut-être d'une freination insuffisante, avec des éliminations de 17-cétostéroïdes qui dépassent à deux reprises 2 mg.

— L'enfant a été opérée sans incident, sous corticothérapie, par le Docteur PELLERIN qui, par une incision à la périphérie du clitoris, libère les corps caverneux pour les réimplanter sur les branches ischio-pubiennes, et libère une importante bride vaginale postérieure (le 12 novembre 1959).

● FRACTIONNEMENT DES 17-CÉTOSTÉROÏDES URINAIRES (mars 1960) (Laboratoire de la Faculté de Médecine — Professeur JAYLE) en mg/24 heures :

	Henri	Marie-Françoise
— Déhydroépiandrostérone	0,85	0,4
— Androstone + étiocolonolone	2,8	1,35
— Fraction C (11 oxygénés)	5,15	3,5
	8,8	5,35

Ces dosages ont été effectués après arrêt du traitement et quatre jours d'A.C.T.H.-retard (40 U/jour).

PREMIÈRE OBSERVATION : HENRI M...

DATE	EPREUVES A	SODIUM		BILANS		POTASSIUM		1* (mg)	2 (mg)	3 (mg)	4 (mg)	5 (γ)	6
		Apports	Urines	Na	K	Apports	Urines selles						
18 nov.	Gonadotrophine chorionique 2.000 U/jour ↓ ✓							20	2,2	1,12	12,8	18	0,76
19 nov.								22,6	2,7	1,6	13,2	19	0,82
20 nov.								18,8	0,5	2,21	16,5	7	3,5 (?)
23 nov.								23,9	2,7	2,32	15,3	14	0,72
27 nov.								23	2,8	2,2	16,1	22	0,72
30 nov.	A.C.T.H.-retard 40 U	103	114	- 11	+ 9	59	50						
31 nov.		116	76	+ 40	+ 30	80	50						
1 ^{er} déc.		102	122	- 20	+ 8	90	82	27	2,3	2,1	9,3	20	1,12
2 déc.		95	138	- 43	+ 9	54	45	33,8	3,3	3,9	21,9	20	0,67
3 déc.		94	65	+ 29	+ 10	73	63						

* (Voir tableau suivant).

DEUXIÈME OBSERVATION : MARIE-FRANÇOISE M...

DATE	EPREUVES A	SODIUM		BILANS		POTASSIUM		I* (mg)	2 (mg)	3 (mg)	4 (mg)	5 (γ)	6
		Apports	Urines	Na	K	Apports	Urines selles						
18 nov.	Gonadotrophine chorionique 2.000 U/jour ↓ V							16	2,5	2,25	10,5	6	0,55
19 nov.								22,5	3,6	1,5	10,3	5	0,55
20 nov.								22,4	3	2	10,4	20	0,75
23 nov.								20,8	5,1	2,9	14	7	0,51
27 nov.								20,5	4,1	2,3	18,8	15	0,48
30 nov.	A.C.T.H.-retard 40 U	76	46	+ 30	+ 4	48	44						
31 nov.		78	56	+ 22	+ 20	65	45						
1 ^{er} déc.		76	105	— 29	— 4	74	78	22	3,4	2,2	13,4	11	0,64
2 déc.		71	94	— 23	— 36	41	77	31,9	4,9	5,3	25,4	12	0,43
3 déc.		92	49	+ 43	+ 12	59	47						

N.B. : Na et K sont exprimés en mEq/24 heures ; les stéroïdes en mg/24 heures ; la folliculine en γ/24 heures.

* : I = 17-cétostéroïdes ; 2 = 17-O.H. ; 3 = Prénandiol ; 4 = Prégnaetriol ; 5 = Folliculine ; 6 = Créatine.

- DES DOSAGES PLASMATIQUES (mars 1960) ont pu être faits sur la réunion des plasmas des deux enfants (Laboratoire de la Faculté de Médecine : Docteur BEAULIEU, Professeur M.-F. JAYLE)
 - Déhydroépiandrostérone : 35 γ pour 100 cm^3 de plasma (hommes normaux autour de 20 $\gamma/100 \text{ cm}^3$).
 - Très peu d'androstérone et étiocolonolone retrouvées dans la fraction sulfo-conjuguée.
 - Pratiquement, pas de 17-O.H. : « Les seuls corps retrouvés sont anormaux et certainement pas du cortisol. »

Nous rapportons donc ici deux hyperplasies surrénales à forme virilisante pure, familiales, chez un frère et une sœur. Chez cette dernière, l'hyperandrogénie a dû commencer assez tard au cours de la vie intra-utérine car il n'y a pas de sinus urogénital.

— *Les études dynamiques* que nous avons pratiquées sont :

- a) Un bilan électrolytique du sodium et du potassium, fait pendant 20 jours : il ne montre aucune perte de sel, en particulier sous A.C.T.H. : l'augmentation apparente de l'élimination urinaire du sodium n'a pas de valeur en raison de la grande dispersion de nos chiffres.
- b) Une étude hormonale : la réponse à l'A.C.T.H. est très nette, en particulier sur le prégnanetriol. Nous avons aussi pratiqué une épreuve à la gonadotrophine chorionique chez les deux enfants (2.000 unités par jour pendant neuf jours) : il semble exister dans les deux cas une discrète élévation du prégnanetriol urinaire, qui reste cependant inférieur à la réponse à l'A.C.T.H. Même si nous la considérons comme significative, il est difficile d'affirmer son origine testiculaire, car elle s'observe chez les deux enfants [103].

— *L'enquête familiale*, qui a pu porter jusqu'aux arrière-grands-parents des enfants étudiés, est négative : il n'y a pas d'anomalie somatique (en particulier nanisme), ni anomalie génitale. Il n'y a pas de consanguinité jusqu'à la troisième génération.

Chez la mère, nous avons pu pratiquer les dosages suivants :

— 17-cétostéroïdes	16	mg/24 heures
17-O.H.-stéroïdes	2,9	mg/24 heures
Prégnandiol	0,68	mg/24 heures

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Nous n'envisagerons ici que le traitement du syndrome de virilisation, c'est-à-dire les modalités d'une freination hypophysaire aussi physiologique que possible. Parallèlement dans les autres formes, l'hypertension artérielle s'en trouve supprimée [162], le syndrome de perte de sel amélioré.

Pour obtenir un arrêt de la virilisation, une puberté aussi normale que possible, et une taille finalement normale, il faudrait théoriquement :

- commencer le traitement aussi tôt que possible, dès la naissance des tentatives de traitement cortisonique chez la mère n'ont pas abouti, car le passage transplacentaire est mal connu et surtout les risques inhérents à la corticothérapie ne sont peut-être pas négligeables [168] ;
- rester aussi près que possible des besoins physiologiques ;
- continuer ce traitement toute la vie durant : après un certain temps, l'effet freinateur subsiste bien au delà de l'arrêt thérapeutique, mais peut-être au prix d'une atrophie corticale, vérifiée anatomiquement d'ailleurs. La rechute semble inévitable.

MODALITÉS DE LA CORTICOTHÉRAPIE

On a successivement utilisé cortisone, hydrocortisone, prednisone, puis dexaméthazone, compte-tenu des équivalences.

Les posologies suivantes sont conseillées :

- *Au début* : doses fortes, pour assurer une freination rapide ; WILKINS préfère la voie intra-musculaire dont la résorption est lente. La plupart utilisent un traitement *per os*, en trois ou quatre prises quotidiennes : 20 à 50 mg de cortisone, ou 5 à 15 mg de predni-

sone par jour sont des doses minimum. L'un de nos malades semblait équilibré avec 0,25 à 0,50 mg de dexaméthazone, après avoir reçu des doses initiales de 2 à 1,5 mg.

- *Les doses d'entretien* seront adaptées en fonction des dosages hormonaux (17-cétostéroïdes inférieurs à 1 mg/24 heures chez le nourrisson).

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Un des indices les plus sensibles est la taille : il faut savoir régler les doses de cortisone afin d'obtenir une croissance normale ; l'âge statural et squelettique doivent être régulièrement contrôlés. Il ne faut pas négliger certains risques [49] :

- a) Fragilité de ces malade sous corticothérapie permanente, qui se comportent comme des insuffisants surrénaux potentiels :
 - lors des interventions chirurgicales, en particulier chirurgie correctrice des anomalies génitales, les doses doivent alors être majorées [25] ;
 - à l'occasion d'épisodes infectieux, en particulier rougeole [69].
- b) Retard de croissance du fait d'un surdosage qui disparaîtra par réadaptation de la posologie.

RÉSULTATS

- Le développement somatique sera normal si le traitement est commencé dès la période néo-natale. S'il s'agit d'un garçon, on peut espérer, dans ce cas, au prix d'un traitement régulier, une croissance normale. La maturation testiculaire a lieu à la puberté, mais on ne sait encore si la poursuite de la corticothérapie est nécessaire à une spermatogenèse normale.
- Les pseudo-hermaphrodismes féminins posent des problèmes thérapeutiques plus difficiles :
 - La corticothérapie ne modifie pas les anomalies génitales qui ne régressent pas. Mais, comme chez le garçon, elle déclenchera une puberté vraie chaque fois que l'âge biologique ou osseux

atteint ou dépasse 10 à 12 ans, et ceci quel que soit l'âge chronologique.

- Cette puberté se traduit par un développement mammaire, l'apparition de menstruations. Plusieurs grossesses ont été rapportées, souvent interrompues avant terme ; quelques-unes ont permis la naissance d'enfants normaux, indemnes de toute hyperplasie surrénale [23, 56, 106, 186, 189].
- Problème psycho-social surtout [67, 108, 124, 153]. Il faut en effet tenir le plus grand compte du sexe social, c'est-à-dire celui dans lequel l'enfant a été élevé par ses parents, et que lui attribue son entourage familial ou scolaire.

Il est dangereux de modifier par une intervention plastique le sexe socialement établi après l'âge de trois ans. Si l'on doit s'en tenir à une orientation masculine, la freination par la cortisone reste nécessaire pour assurer la croissance, une castration avec hystérectomie doit être envisagée avant la puberté.

S'il est possible de rétablir une orientation ou si l'adaptation est déjà normale, une intervention correctrice sur le clitoris et la cavité vaginale sera envisagée avec les précautions que nous avons vues.

Le traitement de ces intersexualités, selon l'âge, le contexte familial et social, se pose souvent en termes difficiles, et il est bien malaisé de donner autre chose qu'un schéma tiré d'une interprétation statistique : l'adaptation à chaque cas mérite grande attention, les traitements psychologiques étant aussi précieux dans ces cas que l'hormonothérapie (C. LAUNAY [108]).

Les hyperplasies
surrénales congénitales virilisantes
avec perte de sel
ou syndrome de Debré et Fibiger

DESCRIPTION

DU SYNDROME DE DEBRÉ ET FIBIGER

Dès la fin du siècle dernier, l'attention a été attirée par l'association à une hyperplasie surrénale d'anomalies des organes génitaux externes chez des nourrissons décédés dans un tableau de collapsus rapide.

— J. PHILLIPS (1886) : rapporte une famille où trois enfants sur sept sont décédés dans les premiers mois : chacun présentait des anomalies génitales. De « très volumineuses surrénales » sont découvertes à l'autopsie d'un quatrième pseudo-hermaphrodite féminin mort à 19 jours [135].

— J. FIBIGER (1905) : un des trois cas concerne une fille née à terme, considérée comme garçon. À l'âge de six semaines apparaissent : troubles digestifs, vomissements, puis diarrhée sévère, hypothrepsie et déshydratation. L'enfant meurt dès son admission. Fait intéressant, il existe une masculinisation extrême : pénis normal avec seulement un prépuce fendu à sa partie inférieure ; le scrotum est vide. À l'autopsie : hyperplasie cérébriforme des surrénales [60].

— E. APERT (1910) : dans une remarquable communication sur « les dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales », envisage

« les cas où les lésions (surrénales) semblent remonter aux premiers temps de la vie intra-utérine (période embryonnaire) et où la maladie se manifeste par un hermaphrodisme bien caractérisé ... l'hermaphrodisme, affection ordinairement si polymorphe, est au contraire si semblable à lui-même dans les cas où il coïncide avec des lésions hypertrophiantes des capsules surrénales ... On trouve toujours les voies génitales internes bâties sur le type femelle (trompe, utérus, vagin) et les organes copulateurs bâtis sur le type mâle (pénis ou clitoris péniforme, urètre du type masculin, prostate, vulve plus ou moins close simulant un scrotum) [3] ».

Les observations se succèdent alors :

— PRITCHARD (1918).

— LEHMAN (1929) qui reprend les cas de FIBIGER.

— R. DEBRÉ et G. SEMELAIN, en 1925, hospitalisent un nourrisson de dix mois qui meurt dans la nuit : c'est un grand athrepsique (3.500 g et taille de 60 cm). L'autopsie montre deux surrénales très hypertrophiées, cérébriformes, de 13 grammes chacune. Il y a une hyperplasie considérable de la corticale ; la fasciculée est très augmentée, formée presque uniquement de cellules spongiocytaires.

Les auteurs concluent à une malformation congénitale à laquelle est lié l'arrêt complet de développement de l'enfant [40].

— VON GIERKE, en 1928, décrit une hyperplasie surrénale chez un nourrisson de quatre semaines, et rapporte les symptômes à des substances toxiques d'origine surrénale d'où le terme de « Interrenale Intoxication ».

— BUTLER, ROSS et TALBOT, en 1939, au cours d'une macrogénitosomie précoce chez un jeune garçon de vingt mois, montrent les premiers l'existence de l'hyperkaliémie, hypochlorémie et hyperandrogénie [33].

• LA TERMINOLOGIE est aujourd'hui assez uniformisée depuis les travaux de WILKINS. En France, c'est le syndrome adrénogénital avec perte de sel ou encore symptôme de DEBRÉ et FIBIGER [116]. En langue anglaise on utilise indifféremment, Congenital Adrenal Hyperplasia, adrenogenital syndrome, Virilizing adrenal Hyperplasia, salt losing form.

• SA FRÉQUENCE :

Si l'on ne tient pas compte des formes latentes ou tardivement révélées, qui échappent à la plupart des statistiques, on peut considérer que le syndrome de perte de sel (S.P.S.) se rencontre dans 25 à 30 % des hyperplasies surrénales congénitales.

— IVERSEN, en 1955, dans une revue de la littérature, trouve :

— 135 cas dont 57 de sexe masculin ;

— une répartition des sexes égale si l'on considère les fratries des patients publiés [86].

— WILKINS (1957), sur 87 cas personnels, a suivi 30 cas avec S.P.S. (6 seulement étaient de sexe masculin).

En 1959, cet auteur a publié 7 nouveaux cas [23, 176].

— PRADER (1955) avait observé 9 S.P.S. parmi 30 hyperplasies congénitales des surrénales [144].

— En 1959, à l'Hôpital des Enfants-Malades, sur 19 hyperplasies admises, 9 présentaient un syndrome de perte de sel [155, 174].

En excluant les riches contributions de ces auteurs, nous avons pu colliger dans la littérature, depuis 1955, 70 observations valablement décrites. De nombreux cas sont souvent cités à propos d'études biochimiques car la clinique, le traitement et l'essentiel des anomalies métaboliques sont assez bien connus aujourd'hui pour limiter la publication aux difficultés d'interprétation que soulève le syndrome de perte de sel.

CLINIQUE

« L'insuffisance minéralocorticoïde » apparente constitue une des grandes urgences de la pédiatrie néonatale, ou des premières semaines de la vie. L'existence simultanée d'anomalies génitales vient orienter le diagnostic vers une hyperplasie surrénale virilisante congénitale.

A. — LE DÉBUT

Se situe toujours dans les sept premières semaines de la vie (IVERSEN [86]) et la moitié des cas débute avant le septième jour. Certaines observations semblent débiter tôt, dès le deuxième jour : l'existence d'un intervalle libre n'est pas toujours indiscutable. Nous verrons que ces notions, de même que la symptomatologie, aujourd'hui classique, méritent d'être reprises dans un chapitre de formes intermédiaires.

B. — LES SYMPTOMES

1) L'ANOREXIE

Les difficultés alimentaires sont presque constantes.

2) LES VOMISSEMENTS

Ils peuvent apparaître dès les premiers jours, sous forme de régurgitations post-prandiales, puis à distance des repas. Dans près d'un quart des cas, ils se feront en fusée : un péristaltisme bien visible à jour frisant a pu égarer vers une sténose du pylore : les laparotomies ont permis de vérifier l'intégrité de l'olive pylorique dans ces cas [128].

3) LA DIARRHEE

Elle vient plus tardivement, aggravant l'état nutritionnel.

4) L'ETAT GENERAL

Après quelques jours, souvent de façon brutale et sans transition, il devient alarmant :

- pas d'amorçage de la reprise pondérale néonatale ;
- l'enfant paraît émacié, déshydraté, souvent anxieux, ailleurs, léthargique : c'est un tableau de sévère athrepsie.

5) UNE AVIDITE EXCESSIVE POUR LE SEL

Elle a souvent été remarquée lorsqu'un S.P.S. d'intensité moyenne permettait de passer le cap de la première année.

6) LES CRISES

Toujours dramatiques, elles surviennent au moment d'une surinfection, d'une restriction sodique malencontreuse, souvent sans cause apparente au cours d'un état de marasme qui s'aggravait progressivement. Il faut souligner le danger, le traitement étant mis en route, de tenter une réduction brusque des doses de DOCA ou sel, même si l'enfant est sous freination cortisonique : de nombreuses morts subites ont été observées dans ces conditions.

Plus que de déshydratation aiguë, ces crises sont faites de collapsus et parfois d'agitation.

La tension artérielle est imprenable, le pouls très rapide, parfois irrégulier ; la température très variable ; les extrémités froides, pâles ou cyanosées, les sueurs, une perte de connaissance dans certains cas, voire des accès de mouvements convulsifs complètent le tableau clinique.

Une mort subite est toujours à redouter, parfois liée à une nécrose myocardique par hyperkaliémie [102].

LES MODIFICATIONS HUMORALES

En pratique pédiatrique, leur constatation doit apporter une confirmation diagnostique rapide : ces modifications sont électrolytiques et hormonales.

A. — L'HYPERKALIÉMIE

Responsable de lésions myocardiques sévères, sur lesquelles nous reviendrons [17], l'hyperkaliémie donne des modifications caractéristiques de l'électro-cardiogramme.

L'E.C.G. montre les anomalies successives suivantes (FRIEDBERG) :

- T ample et pointu, et chez les enfants accentuation de la négativité en D_3 et V_1 .
- Diminution des ondes R et augmentation de S.
- Elargissement puis effacement de P.
- Elargissement progressif de QRS avec parfois une susdénivellation de ST.
- Allongement de PR.
- Enfin dépression de ST qui donne un aspect biphasique du QRS élargi suivi de l'onde T.

Mais la corrélation clinique et électrique n'est pas parfaite ; ces modifications qui apparaissent à des concentrations de 6,5 à 7 mEq/litre, peuvent faire défaut.

Dans les formes sévères, des troubles du rythme ont été rapportés : tachycardie ventriculaire, bloc intraventriculaire, fibrillo-flutter ventriculaire rapidement fatal [17, 102].

B. — AUTRES MODIFICATIONS ÉLECTROLYTIQUES

1) DANS LE SANG

Elles reproduisent celles observées au cours de la maladie d'Addison :

- abaissement :
 - de la natrémie à moins de 135 mEq ;
 - de la chlorémie à moins de 95 mEq ;
 - du taux des bicarbonates à moins de 18 mEq ;
- augmentation de la kaliémie au delà de 6 mEq ;
- hyperazotémie, diminution de l'osmolarité plasmatique.

2) DANS LES URINES

— L'élimination de chlore et de sodium est élevée, dépassant les ingesta en régime normal ou même légèrement supplémenté. Malgré une natrémie abaissée, cette fuite chlorurée sodique est un élément fondamental du diagnostic, reflétant le bilan sodique négatif de l'insuffisance surrénale aiguë.

— La kaliurie est par contre augmentée, jointe à l'hyperkaliémie, à la notion d'une absorption intestinale normale, elle conduit à un bilan normal ou légèrement négatif. Nous aurons à revenir sur ce fait qui est particulier au syndrome de Debré-Fibiger.

— On pourrait même, pour les besoins d'un diagnostic rapide, avoir une approximation suffisante du désordre électrolytique par l'étude du liquide céphalo-rachidien (LESTRADET).

C. — LES EXAMENS HORMONAUX

A l'admission du petit malade, il faut s'assurer d'un recueil continu et complet des urines. On aura ainsi rapidement la notion de :

- 17-cétostéroïdes augmentés (supérieurs à 1 mg par 24 heures) ;
- 17-hydroxystéroïdes plus ou moins abaissés, voire indosables ;
- prégnanetriol très élevé.

Dès le début du traitement par la cortisone, ou par ses dérivés récents (dexaméthazone), on note une diminution franche et rapide des androgènes surréniaux et du prégnanetriol.

Le test de stimulation par l'A.C.T.H. est ici dangereux et doit être formellement proscrit.

OBSERVATION

L'enfant que nous présentons ici a fait l'objet d'une étude électrolytique assez prolongée portant sur les bilans du sodium et du potassium au cours du syndrome de perte de sel.

CLAUDE R...

— Naissance à terme, premier enfant. Poids à la naissance : 3.650 grammes. Cri immédiat après un accouchement normal le 2 octobre 1959.

— On remarque d'emblée l'anomalie génitale et la famille demande un délai pour la déclaration civile du sexe. L'enfant est alimentée au lait Gallia sec.

Au quatrième jour, il finit mal ses biberons, et vomit une fois le 12 octobre, n'ayant pas repris son poids de naissance ; et dans l'hypothèse d'un syndrome de Debré-Fibiger, l'enfant est hospitalisé à Besançon. Le 15 octobre, la chute pondérale s'accroît : il pèse 3.300 g et les vomissements sont plus fréquents. L'enfant reçoit alors cortancyl (5 mg), syncortil (2,5 mg), sel (2 g). Un arrêt du traitement entraîne une aggravation et, le 27 novembre, le poids retombe à 3.270 grammes. La reprise du syncortil (2,5 mg) et d'hydrocortisone (10 mg par jour) améliore l'état clinique, avec un supplément de 2 g de sel par jour. Pendant cette période, on constate une pyurie importante qui est traitée par colimycine, furadéine et streptomycine.

— Le 21 octobre, donc sous traitement, les examens hormonaux montrent :

— prégnandiol : indosable ;

— 17-cétostéroïdes : 0,52 mg/24 heures ;

— et dans les urines : K = 4,5 mEq/litre ; Na = 90 mEq/litre.

C'est alors que l'enfant est adressé dans le Service, le 30 octobre 1959.

Première hospitalisation

A son entrée, l'état général est très précaire, malgré la poursuite du traitement aux doses antérieures : yeux creux, teint gris des téguments, extrémités froides, pas de fièvre.

- Poids : 3.445 grammes.

- Ionogramme (voir *tableau*).

- Electrocardiogramme : normal.

— Numération globulaire et formule sanguine : normales.

- Dans les urines (voir *tableau*).

Un arrêt du traitement pendant quarante-huit heures provoque une aggravation clinique immédiate, avec chute pondérale à 3.400 grammes, avec aggravation des perturbations électrolytiques.

Le traitement est immédiatement repris, comportant : dexaméthasone : 0,50 mg ; D.O.C.A. : 2,5 mg ; sel : 2 g par jour.

A partir de ce jour, l'enfant est suivie régulièrement : un bilan du sodium et du potassium est fait : dosage du sodium et du potassium dans l'alimentation, les selles et les urines, la diurèse étant contrôlée par évaluation de la créatinurie. Nous reviendrons sur les résultats.

— En novembre 1959, l'enfant fait une varicelle sans complications. Mais à l'occasion de celle-ci, la corticothérapie qui avait été interrompue pour l'étude électrolytique, est reprise (5 mg de deltacortisone par jour), D.O.C.A. (25 mg) et NaCl (2 g) sont poursuivis.

Essai d'arrêt de la D.O.C.A., le 6 décembre ; mais malgré 2 g de sel et 5 mg de deltacortisone, l'aggravation est immédiate : chute de 200 grammes en quarante-huit heures, vomissements en jet, déshydratation. On reprend immédiatement la D.O.C.A. aux doses antérieures, avec un résultat aussitôt favorable.

Dès lors, la prise pondérale s'effectue régulièrement et à sa sortie du Service, l'enfant pèse 4.850 grammes.

Son traitement d'entretien comporte par vingt-quatre heures :

— Deltacortisone : 5 mg.

— D.O.C.A. : 2,5 mg.

— NaCl : 2 g.

● ORGANES GÉNITAUX EXTERNES :

— Clitoris péniforme recouvert en partie par un repli préputial à sa partie supérieure. Son sommet présente un orifice borgne qui se continue sur la face inférieure par une fine gouttière médiane. Celle-ci est recouverte seulement dans son tiers distal.

— L'orifice du sinus uro-génital est situé à la base du clitoris : c'est une courte fente sagittale qui ne laisse pas voir de crête muqueuse séparant urètre et vagin.

— Les grandes lèvres sont hypertrophiées, plissées transversalement, soudées en un raphé médian, prenant ainsi un aspect pseudo-scrotal.

— On ne palpe pas de testicules.

Il s'agit donc d'un pseudo-hermaphrodisme, que nous pouvons classer dans le type III de Prader.

Deuxième hospitalisation le 13 mars 1960

Nouveau bilan humoral. A cette date, et sous traitement, l'enfant pèse 6.300 g et sa taille est de 62 cm.

● EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

— *Sexe chromatinien* (Docteur M. GAUTIER) : « Sexe féminin très vraisemblable ; la lecture de ce test a été rendue très difficile par la présence au niveau de la

EXAMENS HORMONAUX ET ÉLECTROLYTIQUES

1. LES RÉSULTATS SONT DONNÉS EN FONCTION DU TRAITEMENT.
Ils sont exprimés pour les électrolytes en mEq par litre et par vingt-quatre heures.

DATE	TRAITEMENT	N
31 oct. 1959	— Cortancyl : 5 mg — D.O.C.A. : 25 mg — Sel : 2 g	126
3 nov. 1959	Arrêt depuis 48 heures	128
23 av. 1960	— Hydrocortisone : 10 mg — Percortène : 12,5 mg/14 j — Sel : 2 g	124
30 av. 1960		139

2. DOSAGES DES STÉROÏDES URINAIRES (en mg 24 heures).

DATE	TRAITEMENT	17- cét	17- O.H.	Prégnane- triol
3 nov. 1959	Aucun	3,2	0,6	17
10 nov. 1959	— Dexaméthasone : 0,5 mg — D.O.C.A. : 2,5 mg — Sel : 2 g	1,2	0,05	
24 nov. 1959	Arrêt de la dexaméthasone	0,5	—	2,75
12 mars 1960	— D.O.C.A. : 2,5 mg — Sel : 2 g — Cortancyl : 5 mg	0,35	0,64	—

SANG (mEq/litre)			URINES (mEq/24 h)		
Cl	R.A.	Δ	Na	K	Cl
90	—	—			
91	17	0°50	13,5	7,6	18,8
107	15				
106,8	17	0°54			

membrane nucléaire (dans la plupart des cellules) de plusieurs granulations au lieu d'une seule. »

— Test à la sueur (sous traitement) : 16 mEq/litre de chlore.

● ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX :

— La mère a vingt-quatre ans, fut réglée à quatorze ans. Sa grossesse a évolué sans incident. A noter cependant que quinze jours après ses dernières règles, elle a reçu :

- Anhydroxyprogestérone.
- Ethinylœstradiol.

— Le père a vingt-trois ans. Il présente une spina bifida occulte.

L'enquête familiale montre :

- du côté maternel : une sœur normale ; trois frères dont un était épileptique (décédé) ;
- du côté paternel : une sœur qui a fait deux avortements spontanés et a un enfant bien portant.

— Il n'y a pas d'anomalie somatique ni génitale dans la famille.

BILANS ELECTROLYTIQUES

TRAITEMENT	DATE	SODIUM			POTASSIUM		
		+		Bilan	Bilan		+
D.O.C.A. : 2,5 mg ClNa : 1,5 g	21	41,5	35	+ 6,5	+ 7,9	24,7	16,8
	22	38,8	28	+ 10,8	+ 6,1	22,3	16,2
	23	38,8	14,9	+ 23,9	+ 13,2	21	7,8
	24	35,2	15,2	+ 10	+ 8,8	23,1	14,3
	25	39,5	22,1	+ 17,4	+ 13,6	25,7	12,1
	26	38,2	34,7	+ 3,5	+ 4,2	20	15,8
Prednisone : 5 mg D.O.C.A. : 2,5 mg ClNa : 1,5 g	27	—	—	—	+ 8,6	23,9	15,3
	28	40	24,8	+ 15,2	+ 12,9	22	9,1
	29	38,8	21,9	+ 16,9	+ 13,2	24,7	11,5
	1	40	22,2	+ 17,8	+ 10,5	23,6	13,1
	2	39,1	12,6	+ 26,5	+ 14,6	21,8	7,2
	3	40	13,2	+ 26,8	+ 12,2	23,3	11,1
Prednisone : 5 mg ClNa : 1,5 g	4	41,5	24,6	+ 16,9	+ 11,8	24,8	13
	5	41,8	43,5	- 1,7	+ 7,4	26,5	19,1
	6	40	27	+ 13	+ 11,8	22,3	10,5
	7	41,8	25,3	+ 16,5	+ 16,9	27,6	10,7
	8	37,5	18,9	+ 18,6	+ 8,5	19,7	11,2

Le bilan porte sur la période allant du 21 novembre au 8 décembre 1959.

Les valeurs sont exprimées en mEq par 24 heures.

+ = ingesta ; — = excréta (urines pour le Na, urines + selles pour le K).

3. ETUDE ÉLECTROLYTIQUE

Nous avons cherché à mettre en évidence des variations portant sur le bilan du sodium et du potassium au cours de l'hospitalisation initiale.

Méthode :

- Le bilan du sodium est fait en dosant le sodium dans le lait et la bouillie de chaque repas, et en donnant une dose supplémentaire fixe de ClNa. Nous avons considéré comme négligeables les pertes de sodium dans les selles (en dehors de toute diarrhée) et dans la sueur.
- Le bilan du potassium est établi en dosant les ingesta de la même manière au photomètre à flamme. Les pertes comportent l'élimination urinaire et fécale.
- Cette étude a été conduite du 7 novembre au 10 décembre 1959. Seule une partie est rapportée dans notre tableau.

Résultats :

On distinguera trois périodes :

- a) Du 21 novembre au 26 novembre : il n'y a pas de freination, l'enfant ne recevant que D.O.C.A. + sel. La moyenne des bilans portant sur les six jours est de + 12,02 mEq/24 heures de sodium.
- b) Du 27 novembre au 4 décembre : même dose de D.O.C.A. et sel et 5 mg de prednison. Le bilan moyen du sodium sur cette période de sept jours est de + 18,87 mEq/24 heures (le recueil des urines a été incomplet dans la journée du 27).
- c) Du 5 au 8 décembre : nous avons supprimé la D.O.C.A., laissant prednison + sel. La moyenne des bilans sodiques passe à + 11,6 mEq/24 heures. Le bilan devient pour la première fois négatif (— 1,7 mEq) le 5 décembre, jour de l'arrêt de la D.O.C.A., et les chiffres retournent progressivement aux valeurs antérieures.
- d) Statistiquement, nous avons cherché à évaluer la signification de ces résultats en vérifiant la probabilité t de STUDENT et FISCHER.
 - Comparant les moyennes des deux premières périodes (+ 12,02 et + 18,87), on obtient $t = 1,81$, ce qui, sur l'abaque de FISCHER, situe nos résultats entre 0,1 et 0,05 de probabilité. On se trouve donc en dessous de la limite significative, tout en l'approchant de près.
 - Par contre, la suppression de D.O.C.A. n'apporte pas de résultats significatifs, peut-être du fait d'un apport salé suffisant et d'une durée d'observation assez brève.

Au total, on peut retenir de ces résultats :

- La suppression de la freination hypophysaire tend à augmenter la perte de sodium.
- Par contre, nous n'avons pas pu démontrer en présence de cortancyl une variation nette avec ou sans D.O.C.A.
- Les bilans potassiques sont peu modifiés. Il n'y a pas eu d'hyperkaliurie après suppression de la freination. Peut-être ces résultats s'expliquent-ils

par la discrétion du déséquilibre sodique observé (volontairement nous n'avons pas voulu supprimer D.O.C.A. et sel simultanément).

4. DOSAGES D'ALDOSTÉRONE

- Le 21 mars : moins de 1 gamma par 24 heures.
(Lab. Docteur THÉVENET — Hôpital Saint-Antoine.)
L'enfant recevant cortancyl + D.O.C.A. + sel.
- Le 10 avril : traces d'aldostérone en 24 heures.
(Lab. Professeurs JAYLE et BEAULIEU.)
Méthode de NEHER et WETTSTEIN.
L'enfant ne recevant que D.O.C.A. (3,5) + sel.

Ces deux dosages montrent chez l'enfant R... une insuffisance certaine de l'élimination d'aldostérone, mais ces chiffres très abaissés méritent d'être interprétés en fonction d'un apport de 1,5 g de sel la première fois, puis 2 g. Nous n'avons malheureusement pas pu pratiquer de dosage en dehors de tout traitement.

PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES

Rapporter à une hyperplasie surrénale congénitale ces accidents dramatiques que nous avons vus est facile s'il existe un pseudo-hermaphrodisme patent. La preuve en sera donnée par les examens complémentaires, sans oublier toutefois que le traitement hormonal doit être institué de toute urgence ? Par contre, on ne doit pas méconnaître certaines difficultés.

L'intersexualité n'est pas évidente

La virilisation d'une fille *in utero* selon sa date de début donnera : une masculinisation complète des organes génitaux externes avec cryptorchidie si elle est très précoce, un aspect de fille avec une hypertrophie clitoridienne si elle est tardive.

Dans tous les cas, la preuve sera apportée par les dosages hormonaux et électrolytiques, la présence d'un frottis salivaire chromatine positif.

L'intersexualité est absente

La question d'une H.S.C. se discutera seulement chez le garçon. La seule exception serait l'hyperplasie lipoïdique surrénale décrite par PRADER : ces malades sont des filles dont les organes génitaux internes sont masculins, les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes sont effondrés.

La macrogénitosomie peut être plus tardive, et seuls les dosages objectiveront la dissociation entre 17-cétostéroïdes élevés et 17-hydrostéroïdes abaissés, témoins du trouble de synthèse du cortisol au cours de cette « insuffisance minéralo-corticoïde ».

On éliminera donc :

• LES INSUFFISANCES SURRÉNALES

— par atrophie corticale (ou hypoplasie) primitive plutôt que secondaire à un hypopituitarisme ;

- par hémorragie surrénale *in utero* ou néonatale. Dans la première éventualité, les calcifications surrénales constituent la cicatrice présumée de l'hémorragie. Mais il faut souligner que, le plus souvent, les calcifications surrénales se passent de toute traduction clinique ;
- une forme familiale a été décrite, mais elle semblait dissociée et n'intéressait que la fonction glucocorticoïde.

• LES PERTES DE SEL D'ORIGINE NON SURRÉNALE

Le pseudo-hypoaldostéronisme néonatal :

Trois observations ont été rapportées de cette curieuse maladie qui réalise un tableau complet d'insuffisance minéralo-corticoïde sévère ; il apparaît plus tard que, dans le syndrome de Debré et Fibi-ger, les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes sont normaux ; il existe une élimination de sodium urinaire irréductible ; le fait fondamental est l'existence d'une aldostéronurie très élevée qui, lors d'une restriction saline, monte à plus de 300 gammas. La D.O.C.A. reste inefficace ; seules des prises quotidiennes importantes de sel assurent l'équilibre. Peut-être faut-il en rapprocher les insensibilités acquises du tubule à la D.O.C.A. dans la phase post-opératoire, signalées chez l'enfant par PAYNE [110].

Le diabète chloruré sodique d'origine rénale :

Il réalise, lui aussi, une condition d'insensibilité tubulaire acquise, mais ici durable, aux hormones minéralo-corticoïdes. Bien que la plupart des observations aient pour contexte une néphropathie évidente, la nature de la lésion rénale n'est pas toujours connue. Depuis la description initiale de THORN, seules deux observations ont été rapportées chez l'enfant de douze et quatorze ans. Affection non autonome, ce diabète chloruré sodique n'est souvent que l'exagération de la perte saline commune au cours des tubulopathies aiguës ou néphrites chroniques : cette spoliation sodique est responsable du syndrome pseudo-addisonien.

Soulignons enfin que même dans la forme typique une fuite sodée peut rester longtemps latente, se démasquant à l'occasion d'un stress, éventualité redoutable si le malade n'a pas été prémédiqué.

TRAITEMENT DU SYNDROME DE PERTE DE SEL

Nous reprendrons ici les éléments essentiels du traitement, aujourd'hui bien codifié [155]. Il est essentiel d'assurer aussi rapidement que possible l'équilibre électrolytique. Cette thérapeutique, souvent délicate, ne peut être conduite qu'en milieu hospitalier.

• EN CAS DE CRISE AIGUE DE DÉSHYDRATATION

Installation immédiate d'un cathéter intraveineux assurant une perfusion de la solution suivante :

- Sérum glucosé à 50 % 2 litres
- Soluté de ClNa à 20 % 80 cm³ (soit 16 g de sel)
- Hémisuccinate d'hydrocortisone 25 mg
(ou un dérivé de la dexaméthasone)

Cette perfusion doit apporter par kg de poids : 50 cm³ dans la première heure, 50 cm³ en une heure et demi, puis 150 cm³ pour le reste des vingt-quatre heures.

On y joindra la :

- D.O.C.A. (en I.M.) 0,5 mg/kg

• EN CAS DE DÉBUT PLUS PROGRESSIF

L'adaptation des doses est délicate : quel que soit le schéma utilisé, il faut compenser la perte de sel en sachant que des doses importantes de D.O.C.A. et sel peuvent être nécessaires, et freiner rapidement l'hyperstimulation hypophysaire.

- On commencera par le cortancyl (1 mg/kg/jour) ou la dexaméthasone (environ 0,5 mg pour 5 kg) en adaptant les doses à l'élimination urinaire du prégnanetriol et des 17-cétostéroïdes.
- Il faut ajouter 2 à 5 g de sel afin de compenser la fuite urinaire.

- Si celle-ci reste importante, on ajoutera la D.O.C.A. (en injections intramusculaires) à la dose initiale de 1 ou 2 mg/jour.
- On peut ultérieurement, si cela s'avère indispensable, faire une implantation de pellets de D.O.C.A., sachant qu'un pellet de 125 mg libère environ 0,5 mg à 1 mg par jour.

On se basera pour juger de l'équilibre électrolytique sur les dosages répétés de la natrémie et la kaliémie, ainsi que sur la courbe de poids. Un excès de D.O.C.A. peut provoquer œdèmes et hypertension artérielle, faciles à corriger.

Par la suite, le traitement s'identifie à celui des formes communes virilisantes pures. L'arrêt du sel et de la D.O.C.A. doit être très progressif ; la moindre rechute implique de revenir au schéma thérapeutique antérieur.

Ces malades sont néanmoins très fragiles et toute surinfection, de même que toute intervention, doivent conduire à augmenter les doses de corticoïdes et de sel.

Les syndromes de Debré-Fibiger sont, parmi les hyperplasies surrénales, celles que l'on est amené à reconnaître le plus tôt, ce qui améliore le pronostic de ces formes : en effet, le traitement cortisonique commencé très tôt doit assurer une croissance normale. Quant au syndrome de perte de sel, nous avons vu qu'il disparaissait généralement avant dix-huit mois, mais il n'est pas rare qu'il se poursuive longtemps, et certains cas, certes exceptionnels, ont pu être suivis plus de vingt ans.

ESSAI PHYSIOPATHOLOGIQUE

On a longtemps considéré les troubles électrolytiques comme faisant partie d'un syndrome d'insuffisance minéralo-corticoïde du type addisonien. En réalité, nous verrons que certaines constatations singulières nous écartent du schéma addisonien classique et amènent à évoquer un ou plusieurs mécanismes différents.

Nous pensons qu'il est utile de rappeler certains éléments de physiologie rénale et endocrinienne afin de mieux préciser le contrôle hormonal de l'élimination du sodium et du potassium, le rôle de ces ions dans l'élimination de l'eau. Les stéroïdes cortico-surrénaux ont, nous le verrons, des effets très divers, le mécanisme intime de leur action restant encore imprécis.

Dans un second chapitre, nous traiterons du syndrome de perte de sel proprement dit, envisageant successivement : l'analyse des troubles électrolytiques, les dosages de l'adostéronurie, la recherche de facteurs hormonaux natriuriques.

L'ÉLIMINATION RÉNALE DE L'EAU ET DES ÉLECTROLYTES

A. — L'EAU

MECANISMES DE DILUTION ET CONCENTRATION

La possibilité d'un pouvoir de dilution et concentration allant de 50 à 1.000, voire 1.400 milliosmoles, chez le grand enfant et l'adulte, témoigne d'une grande adaptation rénale aux besoins osmotiques du milieu intérieur. L'ultrafiltrat glomélaire est isotonique au plasma sanguin. Au niveau du tube proximal, 80 à 85 % de celui-ci sont réabsorbés : l'ion sodium est réabsorbé activement, l'eau diffuse passivement, c'est une réabsorption obligatoire de l'eau. L'ultrafiltrat restant, isoosmotique, aborde ainsi le tube distal : la régulation de l'élimination de l'eau portera donc essentiellement sur cette fraction.

Deux processus interviennent au niveau du tube distal et collecteur :

- un transport actif du sodium ;
- une perméabilité variable à l'eau qui diffuse passivement.

- Le tube proximal et la portion descendante de l'anse de Henlé sont librement perméables à l'eau en toutes circonstances, alors que la perméabilité du segment distal contourné et du tube collecteur est contrôlée par l'hormone antidiurétique [15]. LUNDGAARD, WIRZ [187], puis d'autres auteurs, en particulier MOREL, ont mis en évidence un gradient osmotique cortico-médullaire, avec une hypertonie de tous les éléments constitutifs du parenchyme papillaire [79].

- *Le mécanisme de Wirz* explique le fonctionnement de l'anse de Henlé comme un système à contre-courant perméable à l'eau. Ce système est jumelé à une anse vasculaire péri-tubulaire et post-glomérulaire [15]. Le gradient osmotique est réalisé par la réabsorption active du sodium au niveau de la branche ascendante de Henlé. A la sortie de cette dernière, l'ultrafiltrat est toujours hypotonique

au plasma ; les variations de volume et tonicité dépendent de la réabsorption facultative de l'eau dans le segment contourné distal et dans le tube collecteur qui traverse la médullaire au contact du gradient osmotique.

A côté de l'hormone antidiurétique, il faut retenir deux facteurs capables de modifier l'élimination de l'eau :

- le taux de filtration glomérulaire ;
- l'élimination des substances dissoutes, qui assurent la diurèse osmotique.

B. — L'ION SODIUM

La natrémie règle la pression osmotique du milieu intérieur, en particulier plasma et liquides extra-cellulaires (l'espace sodium correspond en effet à l'espace extra-cellulaire).

L'excrétion rénale est adaptée aux apports : la « clearance » du sodium oscillant entre 0 et 2 cm³ par minute. En cas d'hyponatrémie, l'élimination urinaire peut être inférieure à 1 mEq/litre.

La filtration glomérulaire joue un rôle limité, mais probable, comme le prouve l'expérience de striction d'une artère rénale qui fait tomber le débit urinaire du Na de 50 %. L'élimination du Na peut aussi varier par simple extension de son espace de dilution, bien que sous les variations du capital ou de la concentration sodique.

Les microponctions ont montré que les 4/5^e environ du Na filtré sont réabsorbés obligatoirement et peut-être passivement [115] au niveau du tube proximal. La réabsorption distale est variable, s'effectue par transport actif, en équilibre avec l'excrétion des ions K⁺ et H⁺ ; rappelons que l'hypokaliémie accélère la réabsorption du Na [16] ; l'anion chlore suit passivement le Na. MOREL a pu étudier le transport actif du sodium à travers la peau de grenouille sous aldostérone [114].

C. — L'ION POTASSIUM

La quantité de potassium urinaire varie beaucoup avec le régime. Son absorption intestinale est de 90 %, donc l'élimination par les selles et les sueurs, dans certains cas, ne sera pas négligeable. Sa clearance rénale est d'environ 12 cm³ par minute.

Il est utile de rappeler le rôle fondamental de l'ion K dans le métabolisme cellulaire : en effet, 98 % du capital potassium est intracellulaire ; il dépend étroitement des modifications énergétiques : aussi le catabolisme cellulaire favorise la fuite du K hors de la cellule (il en est de même dans les états pré-agoniques) [137, 176].

L'élimination de ce cation est avant tout rénale : elle se fait sans seuil rénal, car la kaliurie n'est jamais nulle. BERLINER a montré qu'en bloquant l'anhydrase carbonique, presque tout le K urinaire provenait d'une sécrétion tubulaire active [18]. MOREL a confirmé ces données avec du K marqué. Il y a donc deux phases successives : réabsorption presque totale dans le tube proximal et sécrétion au niveau du tube distal.

LE CONTROLE HORMONAL DE LA RÉGULATION HYDROÉLECTROLYTIQUE RÉNALE

La post-hypophyse et la cortico-surrénale se partagent l'essentiel de ce contrôle hormonal.

A. — L'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE

Elaborée dans sa totalité par neurosécrétion hypothalamique, stockée au niveau de la post-hypophyse, l'A.D.H. est un polypeptide. Elle est rapidement inactivée dans l'organisme par des polypeptidases sanguines, mais ce processus d'inactivation se fait essentiellement dans le foie, en présence de cortisone (GAUNT). VERNET a montré que la libération d'A.D.H. était en partie contrôlée par un système osmo-récepteur.

L'insuffisance de la sécrétion d'A.D.H. se traduit par une excrétion massive d'urine peu concentrée, entraînant une soif intense : c'est le diabète insipide. Il est admis aujourd'hui qu'elle est nécessaire au mécanisme de concentration de l'urine chez l'homme et les mammifères, probablement en réglant la perméabilité à l'eau du tube distal collecteur. Pour ROBERTS et SARTORIUS, elle provoquerait, dans certaines conditions, une perte d'électrolytes (Na et K). Son effet rénal reste cependant, avant tout, de faciliter la réabsorption de l'eau. Elle interviendrait aussi dans le contrôle général de la perméabilité des membranes, facilitant l'hydratation cellulaire, modifiant la répartition de l'eau. Chez l'animal, de nombreuses expériences plaident dans ce sens : la perméabilité de la peau de grenouille, *in vivo* et *in vitro*, est augmentée par l'A.D.H. [156]; le transport actif par la peau de grenouille *in vitro* est aussi favorisé (MOREL).

B. — LA CORTICO-SURRENALE

Les conséquences hydroélectrolytiques et hémodynamiques de la surrénalectomie sont maintenant bien connues :

- Exagération de l'élimination rénale du sodium et des chlorures, avec pour conséquences diminution du taux plasmatique de ceux-ci.
- Réduction de la kaliurie avec hyperkaliémie.
- Trouble du métabolisme de l'eau :
 - la fuite sodique entraîne une grande quantité d'eau, d'où déshydratation extra-cellulaire avec hypotonie plasmatique et tendance à l'hyperhydratation cellulaire ;
 - mais, parallèlement, les épreuves d'élimination hydrique après surcharge aqueuse chez l'animal surrénalectomisé témoignent d'une difficulté à éliminer l'eau, corrigée par la cortisone [112, 80, 109].

MOREL et GUINNEBAULT ont montré le rôle de la cortico-surrénale dans le mécanisme de concentration de l'urine : chez le rat surrénalectomisé, il n'y a plus de variation du gradient osmotique sodique cortico-médullaire, et ceci quelle que soit la sécrétion d'A.D.H. Les corticoïdes surrénaux sont donc nécessaires à l'établissement de ce gradient qui assure la dilution-concentration de l'urine [79].

EFFET EXTRA-RENAL PROBABLE DES STEROIDES SURRENAUX SUR LES ELECTROLYTES

De nombreuses expériences ont été conduites pour le mettre en évidence, pour expliquer en particulier l'hyperkaliémie. LOEB, puis BARNETT, la rapportent en partie à un trouble cellulaire. SWINGLE et coll. essaient de démontrer une mobilisation du Na à partir de l'os. L'hypokaliémie est nette au niveau du muscle, moins accentuée dans la fibre cardiaque. TOMKINS suggère un mouvement du K cellulaire vers les milieux extra-cellulaires indépendant des variations de l'ion Na chez l'animal néphrectomisé et surrénalectomisé. Cette activité extra-rénale admise pour la plupart, n'a pas encore reçu d'explication univoque [173].

Ce même effet extra-rénal des stéroïdes surrénaux sera invoqué à l'origine de l'hyperkaliémie observée au cours du syndrome de Debré-Fibiger, et ceci avec un bilan potassique nul ou faiblement négatif.

1) L'ALDOSTERONE

a) SON ORIGINE

L'aldostérone est sécrétée au niveau de la couche glomérulée cortico-surrénale [4, 75]. Une hyperplasie de cette zone est d'ailleurs observée habituellement au cours des états hyperkaliémiques, comme en réalisent les glomérulo-néphrites chroniques, des états de déperdition chlorurée sodique sévère (diabète salé, rénal, certaines fistules digestives, les drainages chirurgicaux d'hydrocéphalie). La zone glomérulée contrôle globalement la régulation hydroélectrolytique et l'aldostérone n'est pas son seul produit de sécrétion [105].

b) RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION

Les principaux facteurs d'hyperaldostéronurie sont :

- La restriction en sodium : un régime de moins de 50 mg de Na par jour, donc sévèrement restrictif, peut élever l'aldostéronurie à 100-150 gammas par vingt-quatre heures. Au cours d'un « pseudo-hypoaldostéronisme » du nourrisson, DONNELL trouve en régime de restriction sodée 335 gammas d'aldostérone par vingt-quatre heures [47].
- Un apport excessif en potassium. Pour LUETSCHER et MULLER, les variations de la kaliémie n'interviennent que dans la mesure où elles entraînent des modifications du volume liquidien extra-cellulaire (toute déplétion potassique entraîne un mouvement d'eau vers les cellules) [113].
BARTTER a montré que le potassium pouvait agir en dehors de toute variation de volume. Ainsi, chez un malade hypokaliémique, la restauration d'un K normal entraîne une hyperaldostéronurie malgré l'expansion du volume intravasculaire [8, 9].
- La diminution du volume liquidien extra-cellulaire et tout particulièrement intravasculaire (il en est de même de toute saignée brutale et ponction d'ascite). Le sodium n'intervient que dans la mesure où il contrôle ce volume ; ni la natrémie, ni le capital sodique extra-cellulaire ne jouent un rôle par eux-mêmes. Les volorécepteurs seraient situés au niveau du cœur droit, mais leur existence même est contestée par certains.
- Il existe un rythme nyctéméral de la sécrétion d'aldostérone qui dépend de la position du sujet. Il disparaît après hypophysectomie, mais la cortisone, par une action permissive, le fait réapparaître (MACH).

c) ARGUMENTS EN FAVEUR D'UNE STIMULATION PAR L'A.C.T.H.

La régulation centrale de l'aldostérone est diencéphalique (FARRELL) et de nombreuses études semblaient avoir établi de manière indiscutable que l'antéhypophyse, dont l'A.C.T.H., n'intervenaient pas dans la régulation de l'aldostérone. En réalité, l'A.C.T.H. joue un rôle certain :

— THORN et coll. ont étudié l'aldostéronurie au cours d'insuffisances hypophysaires majeures et après hypophysectomie. Cette dernière est suivie d'une augmentation de l'aldostérone probablement secondaire au diabète insipide post-opératoire ; quatre mois plus tard, l'arrêt de la pitressine et une restriction sodée entraînent une hyperaldostéronurie à 21 gammas par vingt-quatre heures. Par contre, au cours des hypopituitarismes sous régime sodique normal, les taux moyens d'aldostéronurie sont abaissés, et lorsque la maladie évolue depuis plusieurs années, la réponse hyperaldostéronurique au régime pauvre en sel est diminuée. L'A.C.T.H. semble avoir une action au moins « trophique » sur la capacité de synthèse de l'aldostérone [154].

— BARTTER observe sous A.C.T.H., chez le sujet normal, une augmentation de l'aldostérone au cours des premiers jours, puis une chute comme s'il y avait « échappement » à l'action de l'A.C.T.H. Une réponse du même type est observée au cours d'une hyperplasie surrénale congénitale, ce qui semble exclure un effet secondaire à la sécrétion d'hydrocortisone [9, 127].

— MACH et MULLER donnent de ces faits une interprétation séduisante démontrée dans certaines conditions expérimentales : on sait que l'A.C.T.H. favorise la formation de T.P.N.H. et se comporte ainsi comme une phosphorylase nécessaire aux hydroxydations successives dans la synthèse des stéroïdes. Une quantité importante de T.P.N.H. inhiberait la formation d'un groupe aldéhyde en C_{18} permettant l'hydroxylation en C_{17} . Ainsi s'expliquerait ce phénomène d'« échappement ».

d) MÉCANISME INTIME DES EFFETS RÉNAUX

— On admet généralement que l'aldostérone intervient au niveau du segment distal du tubule. GAUNT a montré qu'elle ne modifie pas la filtration glomérulaire.

— MOREL, en étudiant *in vivo* (avec du Na marqué) et *in vitro* (méthode de USSING) le transport du Na au niveau de la peau de batracien, a pu montrer que :

— l'adaptation à la concentration en Na de l'eau ambiante dépend de l'aldostérone ;

— le transport du Na se fait selon un mécanisme actif dont les modalités ne sont pas connues [114].

Mais de ces expériences conduites chez l'animal, on ne peut tirer des conclusions fermes pour l'homme [101].

e) ACTIVITÉ « ANTIALDOSTÉRONE »

Plusieurs corps sont actuellement connus pour avoir une action sur la régulation électrolytique en présence seulement d'aldostérone.

Les spirolactones :

Il s'agit d'une série de corps proches de l'aldostérone par leur structure chimique qui agissent de façon compétitive par une action de masse sur les effecteurs : tube rénal, muqueuse intestinale, glandes sudoripares et salivaires [98, 111].

La progestérone :

LANDAU et LUGUBIHL ont montré que la progestérone augmente de façon assez nette et prolongée l'élimination sodique chez l'addisonien s'il reçoit conjointement cortisone et D.O.C.A. Elle n'a pas d'activité diurétique chez l'addisonien non traité, elle ne modifie pas la kaliurie. L'association aldostérone + progestérone diminue la natriurèse chez l'addisonien. Enfin, le même effet est connu chez le sujet normal et les auteurs suggèrent un effet compétitif périphérique avec l'aldostérone ; ils ne l'ont pas retrouvé avec d'autres progestatifs, ni la 17- α -hydroprogestérone [104].

On en rapprochera les taux élevés d'aldostérone constatés chez la femme enceinte : les mêmes auteurs ont montré l'action antagoniste de la progestérone dans ce cas.

f) MÉTHODES DE DOSAGE DE L'ALDOSTÉRONURIE

— La méthode biologique utilise le rat surrénalectomisé, dosant l'excrétion urinaire du sodium et du potassium (TAIT et SIMPSON, LUETSCHER, BARTTER).

— Les méthodes physico-chimiques sont plus précises : NEHER et WETTSTEIN ont proposé une séparation chromatographique après hydrolyse en milieu acide qui libère l'aldostérone conjuguée. L'estimation finale est semi-quantitative par colorimétrie ou fluorescence [131]; plusieurs modifications ont été apportées à cette méthode qui reste la plus utilisée. PETERSON utilise une méthode isotopique hautement spécifique.

Il faut souligner que ces dosages portent sur l'aldostérone libre et surtout conjuguée : cette dernière fraction, qui représente près de 90 %, a une clearance rénale élevée : les chiffres d'aldostérone restent donc valables au cours de néphropathies évoluées. Mais on n'apprécie ainsi que l'excrétion et non la sécrétion, et dans certains cas peut-être faut-il tenir compte du processus de conjugaison hépatique.

Tout dosage d'aldostérone n'a qu'une valeur relative.

g) ALDOSTÉRONURIE DU NOUVEAU-NÉ ET DU NOURRISSON

MIGEON, BLIZZARD et WILKINS ont trouvé une excrétion légèrement inférieure à celle de l'adulte (entre 3 et 8 γ par vingt-quatre heures) chez des nourrissons de moins de quatre mois. La réponse à une restriction sodée est nulle ou faible [23].

MULLER et GAUTIER ont démontré chez cinq nouveau-nés, nés à terme, une aldostéronurie qui varie de 0,3 à 2,3 γ par quarante-huit heures. Fait intéressant, sur lequel nous reviendrons, les variations de l'aldostérone et du sodium urinaire se font parallèlement dans le même sens.

Sans disposer d'une étude systématique en fonction de l'âge, on retiendra que les valeurs absolues au delà de la période néonatale sont presque égales à celles de l'adulte, et qu'il existe chez le nouveau-né une excrétion sodique en discordance avec l'aldostéronurie.

2) LA CORTICOSTERONE

Si l'on exclut l'aldostérone, le composé B ou corticostérone représente l'essentiel des stéroïdes à activité minérale sécrétés par la corticosurrénale.

a) LA SÉCRÉTION CORTICOSURRÉNALE comprend

— *La corticostérone*, qui représente 10 % de la sécrétion surrénale : on trouve 0,5 à 0,7 γ % de B pour 10 γ de F dans 100 cm^3 de plasma circulant. Certains auteurs pensent que chez l'enfant le rapport F/B est diminué. MIGEON n'a pas retrouvé cette modification. Le métabolisme du composé B semble plus rapide que celui de F, comme en témoigne la disparition précoce de la circulation sanguine des formes B libres. Sa clearance rénale, par contre, est plus basse.

— *La 11-déoxycorticostérone, ou D.O.C.A.,* est un produit intermédiaire dans la synthèse du composé B ; sa présence dans le sang veineux surrénal est discutée. Mais elle présente un intérêt de premier plan, car c'est un des premiers stéroïdes synthétisé et son utilisation thérapeutique est courante.

b) ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE

On peut considérer le composé B et la D.O.C.A. comme ayant une action similaire :

- Ils corrigent le syndrome électrolytique de la maladie d'Addison, mais sont trente fois moins actifs que l'aldostérone (5 mg de D.O.C.A. équivalant de 200 γ d'aldostérone).
- Administrée à doses excessives et prolongées, la D.O.C.A. provoque : une rétention sodée avec œdème ; une fuite urinaire de potassium importante ; un « diabète insipide » secondaire [59, 126] ; une hypertension artérielle : celle-ci semble liée à la rétention de sodium, car on ne peut la provoquer au cours du diabète salin d'origine rénale (salt-losing nephritis) (THORN).
- La D.O.C.A. n'a qu'une très faible activité freinatrice sur l'hypophyse, du moins aux doses utilisées en thérapeutique humaine. On a pu montrer sous A.C.T.H. la présence de petites quantités de D.O.C.A. dans le sang veineux de surrénale de vache perfusée *in vitro*.

Ainsi se trouve confirmée l'indépendance relative de la régulation électrolytique vis-à-vis de l'hypophyse.

c) EVALUATION DES ACTIVITÉS (d'après WILKINS)

— *Glucocorticoïde* (par rapport à la cortisone) :

- | | | |
|------------------------|------------------|----------------------|
| — Néoglycogénèse : | D.O.C.A. = 0 | B = 4/5 ^e |
| — Anti-inflammatoire : | D.O.C.A. = nulle | B = nulle |

— *Electrolytique* (par rapport à l'aldostérone) :

$$\text{D.O.C.A.} = 1/30^{\text{e}} \quad \text{B} = 1/300^{\text{e}}$$

d) EFFET RÉNAL DE LA D.O.C.A.

La D.O.C.A. favorise la réabsorption tubulaire du sodium. JEANNERET a montré que l'anion chlore suivait passivement le mouvement du cation. Parallèlement, elle provoque une rétention hydrique avec expansion de l'espace extra-cellulaire. Mais nous avons vu que, donnée de façon prolongée, elle déclenchait un « diabète insipide », probablement par lésion tubulaire (rôle possible de l'hypokaliémie à ce stade) [83, 59, 91].

3) LE CORTISOL

Elle est sécrétée probablement par la zone fasciculée de la surrénale sous contrôle de l'A.C.T.H. dont elle est le freinateur physiolo-

gique. On estime sa production normale à 15-25 mg par vingt-quatre heures chez l'adulte et probablement aussi chez l'enfant. La cortisone (E) a la même activité que l'hydrocortisone (F), qui représente 90 % de la sécrétion physiologique de la surrénale.

a) SON ACTIVITÉ DANS LA RÉGULATION DES ÉLECTROLYTES

- *Chez le sujet normal*, une perfusion intraveineuse de 12 mg par heure a un effet de rétention de sodium maximum à la sixième heure, la natriurèse s'abaissant à 0,5 mEq/heure. La tétrahydrocortisone n'a pas d'activité minéralo-corticoïde [11].

- *Chez le chien surrénalectomisé* (ROBERTS), on observe les effets suivants de la cortisone [148] :

- la réabsorption de sodium passe de 98 à 99,9 % ; il y a augmentation de la filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal [70] ; augmentation de la kaliurie ; mais celle-ci n'est pas toujours significative, ni proportionnelle à l'hyperkaliémie et n'apparaît qu'après les modifications de l'excrétion du sodium. Rappelons à cet égard que divers auteurs (HARRISSON, THORN) avaient déjà remarqué que l'insuffisance surrénale se corrigeant, le potassium urinaire n'était pas toujours augmenté lorsque apparaissait l'hypokaliémie.

- Les études de MOREL et coll. ont montré que la cortico-surrénale était nécessaire à l'apparition du gradient osmotique de WIRZ. Mais le rôle particulier de l'hydrocortisone n'a pas été précisé.

b) SON ACTIVITÉ DANS LA RÉGULATION DE L'EAU

En clinique humaine, l'association de lésions post-hypophysaires et cortico-surrénales (ou anté-hypophysaires) nous a montré combien les interférences hormonales sont complexes. Le diabète insipide, par destruction du lobe postérieur de l'hypophyse, disparaît si l'on supprime le lobe antérieur ou s'il apparaît une insuffisance cortico-surrénale ; l'injection de cortisone rend à nouveau manifeste ce diabète insipide. On retiendra les faits suivants :

1° *L'action périphérique :*

- la cortisone favorise la destruction hépatique de l'A.D.H., en contrôlant le système enzymatique qui assure cette inactivation.

2° *L'action centrale :*

- augmente l'appétit, donc la quantité des substances dissoutes dans l'urine ;

- excite le centre de la soif dont l'existence a été démontrée chez l'animal [166, 150];
- inhibe la sécrétion d'A.D.H. La cortisone abolit l'effet anti-diurétique de la nicotine sans modifier la sensibilité rénale à la pitressine [45].

3° *Action rénale sur le tube distal :*

La cortisone assure chez l'animal surrénalectomisé l'élimination correcte de l'eau ingérée, même d'une manière massive, cette activité persiste chez l'animal diabétique insipide, ce qui est un argument en faveur de son action rénale : elle limite en effet, dans des conditions de diurèse osmotique, la réabsorption facultative de l'eau libre [149, 146, 151].

Ainsi la cortisone intervient dans l'élimination de l'eau, en interférant avec l'A.D.H. sur plusieurs points : réabsorption tubulaire de l'eau libre, concentration sanguine de l'A.D.H. (en contrôlant certainement le catabolisme hépatique, probablement la neurosécrétion hypothalamique) [85, 150, 161, 164].

PARTICULARITÉS PHYSIOLOGIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ET LE NOURRISSON

A. — LA RÉGULATION RÉNALE DE L'ÉQUILIBRE OSMOTIQUE

La capacité de dilution des urines est presque égale à celle de l'adulte dès les premiers jours. Il faut en distinguer la capacité à éliminer un excès d'eau : cette diurèse aqueuse est directement liée au taux de filtration glomérulaire : comme celui-ci, elle est diminuée chez le nouveau-né [53].

La fonction de concentration n'atteint sa maturation que vers le troisième mois ; divers facteurs interviennent :

- la diminution de la filtration glomérulaire (qui entraîne une baisse des électrolytes et de l'urée présentés au tubule distal) ;
- la longueur de l'anse de Henlé ;
- la réponse du tubule à l'hormone antidiurétique.

Il semble d'autre part que, passé le quatrième jour, le nourrisson retient mieux le sodium que l'adulte, ce qui correspondrait peut-être à une réabsorption tubulaire plus forte (Mc CANCE).

B. — LA FONCTION SURRÉNALE

Au cours des trois premiers jours, il faut tenir compte d'une interférence possible des hormones maternelles.

1) LE CORTISOL

Il a été isolé dans la veine surrénale. Mesurée par la technique habituelle de PORTER et SILBER, son excrétion urinaire chez le nouveau-né tombe rapidement dans la première semaine à des chiffres

très bas, puis elle augmente pour atteindre le taux adulte après quelques mois. En réalité, les études urinaires renseignent mal sur la sécrétion surrénale, elles dépendent étroitement des méthodes d'hydrolyse et d'extraction. A la naissance, les 17-O.H. dans le sang du cordon dépendent du chiffre maternel. Il est démontré que le cortisol radioactif traverse la barrière placentaire, et que jusqu'à la cinquante-deuxième heure au moins le nouveau-né n'est pas démuné de glucocorticoïdes. La surrénale fœtale paraît capable de produire de faibles quantités de composé F. Dès la fin de la première semaine, la surrénale du nouveau-né synthétise suffisamment de F pour assurer vers le quinzième jour un taux plasmatique comparable à celui de l'adulte [123].

2) LES 17-CETOSTEROIDES

Dans le plasma, ils peuvent être plus élevés que dans le sang maternel, mais reviennent à un niveau très bas vers le huitième jour. L'excrétion urinaire atteint 1,2 à 2,5 mg par vingt-quatre heures, pour retomber à 0,5 mg vers la troisième semaine, chiffre qui persiste jusqu'à la puberté.

3) L'ALDOSTERONURIE DU NOUVEAU-NE

Elle n'a pas été documentée par des études systématiques : ses chiffres absolus paraissent normaux comparés à l'adulte. Mais l'adaptation aux besoins accrus lors d'une restriction sodique est imparfaite. KLEIN [99] a montré que le tubule du nouveau-né est capable de réabsorber le sodium sous l'influence de la D.O.C.A. ; cette réponse existe aussi sur le groupe de nouveau-nés qui répondaient à l'injection d'A.C.T.H. par une natriurèse accrue. La corticostérone a été isolée dans le sang des nouveau-nés, mais en très faible quantité. Chez le nourrisson, des auteurs ont signalé des concentrations plasmatiques supérieures à celles de l'adulte.

C. — L'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE

Sa présence a été établie dans la post-hypophyse dès la naissance. Par ailleurs, les travaux de BARNETT et coll. indiquent une sensibilité normale du tube distal et collecteur à la pitressine [in 53].

LES TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES AU COURS DU SYNDROME DE PERTE DE SEL

Une série d'études a bien mis en évidence les troubles électrolytiques, leur aggravation sous A.C.T.H., enfin les besoins accrus de ces malades en sel et DOCA.

— BARNETT et McNAMARA (1949) établissent que le bilan potassique n'est pas du type addisonien : il est négatif du fait d'une kaliurie élevée au cours de la crise. L'administration de D.O.C.A. et de sel fait baisser kaliémie et kaliurie, le bilan devient positif [6].

— DENYS et MALBRAIN (1957) retrouvent ces faits chez un garçon de deux semaines. Au cours de la crise, le sodium urinaire passe de 4 à 10 mEq, le potassium de 86 à 150 mEq par vingt-quatre heures : le rapport urinaire Na/K reste très bas [42].

— Nous-même, chez l'enfant R..., nous avons observé une tendance à positiver le bilan potassique lorsqu'on ajoutait à la D.O.C.A. de l'hydrocortisone. Il semble donc que dans notre cas, la dose de D.O.C.A. était insuffisante à éviter la perte de potassium. Parallèlement, les modifications du bilan sodique étaient peu significatives, et la prise pondérale s'est effectuée régulièrement. Pendant toute cette période (avril 1960), l'excrétion fécale du potassium est restée stable.

L'élimination intestinale du potassium restant inchangée, il semble exister une migration du potassium intra-cellulaire vers les espaces extra-cellulaires : phénomène primitif ? ou secondaire à l'athrepsie ou la fuite sodique ? WILKINS et coll. ont montré que sous cortisone + NaCl, en l'absence de D.O.C.A., l'hyperkaliémie se corrige lentement, et plus tardivement que la natrémie.

LES RÉPONSES A L'A.C.T.H.

L'injection d'A.C.T.H. provoque une réponse paradoxale de diurèse sodique.

— LEWIS et WILKINS le signalent chez deux de leurs malades [183], ainsi que BARTTER, ALBRIGHT et coll. dans deux cas [10].

JAILER, après trois jours d'A.C.T.H. chez un garçon de deux ans et demi, recevant par ailleurs 5 mg de D.O.C.A. et 5 g de sel, voit la diurèse sodique passer de 70 à 132 mEq, la natrémie de 133 à 124 mEq [87]. CRIGLER, SILVERMAN, WILKINS confirment ces faits [37].

On peut en rapprocher les accidents infectieux, les interventions qui provoquent une stimulation de l'A.C.T.H. endogène ainsi qu'une natriurèse critique.

LES DOSES NÉCESSAIRES DE D.O.C.A. ET NaCl

Elles sont très supérieures à celles qui équilibrent les maladies d'Addison. WILKINS et coll. ont bien mis en évidence la nécessité de doses élevées et l'insuffisance du traitement cortisonique isolé pour corriger le syndrome électrolytique ; cependant, sous cortisone, les doses requises sont moindres. Les doses utiles vont de 20 à 100 mg/m²/jour, alors que l'addisonien n'a besoin que de 5 mg/m²/jour (PRADER).

Dans la plupart des observations, les doses varient entre 2 et 5 mg par jour, avec environ 4 à 6 g de sel ; plusieurs pellets de 125 mg de D.O.C.A. (chacun libérant 0,5 mg par jour environ) sont nécessaires au traitement d'entretien. WILKINS (1954) insiste sur le fait que ces doses peuvent être réduites, l'hypophyse étant préalablement bloquée par la cortisone.

Ainsi, au trouble minéralo-corticoïde par étouffement de la glomérulée vient se substituer la notion d'une perte de sel sous la dépendance de l'hyperfonctionnement hypophysaire. Plusieurs hypothèses peuvent dès lors être évoquées :

- une réaction d'épuisement surrénal ;
- l'activité sur la régulation électrolytique d'un dérivé androgénique (38) ;
- ou même un stéroïde non androgénique, responsable de la perte de sel.

Mais les dosages d'aldostérone effectués depuis 1955 ont permis de préciser la notion hypothétique d'insuffisance minéralo-corticoïde. Parallèlement se poursuivaient les recherches d'une fraction urinaire stéroïde douée de propriétés natriuriques.

L'ALDOSTÉRONE ET LE SYNDROME DE PERTE DE SEL

• PRADER, SPAHR et NEHER ont les premiers étudié l'aldostéronurie par des dosages physico-chimiques chez trois nourrissons présentant un S.P.S. [144] :

1) K. M... — Sexe : M à 1 et 2 mois	Aldostérone (en γ) =	2,5
		1
		6,7
2) B. E... — Sexe : M à 1 an	»	14,7
3) F. U... — Sexe : F à 1 an	»	4

Les enfants recevant de 2 à 4 g de NaCl supplémentaires par jour, seul B. E... étant sous cortisone.

4) B. M... — Sexe : F à 5 ans	Aldostérone =	59 γ
-------------------------------	---------------	-------------

Ici, le S.P.S. étant cliniquement inapparent, il semble donc exister une compensation par une augmentation suffisante de l'aldostérone.

• BLIZZARD, LIDDLE, MIGEON et WILKINS [22] ont repris ces dosages chez des enfants au cours de syndromes évolutifs de perte de sel, puis après sa guérison clinique, enfin dans un groupe d'hyperplasies virilisantes pures. Leurs résultats sont les suivants :

- *Au cours du S.P.S. évolutif* (7 cas) : aldostéronurie inférieure à 4 γ (le régime étant salé); dans quelques cas, l'aldostérone était à la limite inférieure, décelable par la technique de dosage employée.
- *Au moins un an après la disparition du syndrome clinique de perte de sel* : les éliminations (avec régime normalement salé) restent faibles, de même la réponse à la restriction sodique qui, dans plusieurs cas, a provoqué un déséquilibre électrolytique sévère.
- *Les hyperplasies virilisantes pures* : ont par contre une aldostéronurie normale, même après restriction sodique.

• ROSEMBERG et coll. [152] rapportent le cas d'un enfant de dix-huit mois : la diminution des apports de NaCl de 137 à 80 mEq provoque une hyperaldostéronurie qui passe de 5,6 à 28,3 γ . De même, l'injection de 120 unités d'A.C.T.H. entraîne une augmentation significative, le malade étant sous D.O.C.A.

Il semble donc exister ici, en phase évolutive du S.P.S., une aldostéronurie faible mais non négligeable, et surtout une certaine capacité de réponse à la déchloruration.

En conclusion :

Il est donc acquis que le cortex surrénal hyperplasié est capable de synthétiser l'aldostérone, et ceci malgré la constatation habituelle d'une glomérulée très réduite, voire absente, malgré l'absence souvent presque totale de possibilité de 21-hydroxylation. Les chiffres obtenus sont généralement normaux ou faibles, car il faut tenir compte de la déplétion sodique, d'un apport souvent insuffisant, d'une réduction du volume liquidien intra-vasculaire au cours des S.P.S. évolutifs. La réponse à une restriction sodique reste aussi insuffisante, pour éviter la persistance d'un bilan négatif : la compensation attendue de la sécrétion d'aldostérone est donc imparfaite.

RECHERCHE D'UN FACTEUR HORMONAL DE PERTE DE SEL

L'existence d'un « facteur diurétique du Na » est une des hypothèses déjà retenue par WILKINS et d'autres auteurs, dès 1952. Nous avons vu que les dosages d'aldostéronurie confirment la persistance d'une fonction minéralo-corticoïde ; mais ils nous montrent aussi les limites de la réponse au stimulus physiologique habituel. A cette anomalie quantitative s'associe peut-être une anomalie qualitative de la stéroïdogénèse.

I. — ARGUMENTS CLINIQUES

- L'importance du diabète sodique et la nécessité de doses élevées de NaCl et D.O.C.A.
- L'aggravation du désordre électrolytique sous A.C.T.H., son atténuation (mais non disparition) sous cortisone [19].
Sous A.C.T.H. :
 - Chez le sujet normal, il y a une élévation transitoire, pendant quelques jours, de l'aldostéronurie.
 - Au cours d'une hyperplasie surrénale congénitale, la même réponse est observée, mais, fait particulier, il n'y a pas de rétention de Na à l'acmé de l'aldostéronurie comme chez le sujet normal [9].

II. — RECHERCHES BIOLOGIQUES

Ainsi plusieurs auteurs ont-ils été conduits à étudier les modifications du bilan de Na et K chez l'animal après injection de divers extraits urinaires. L'isolement des stéroïdes actifs se faisant par élution de substances migrant en chromatographie à côté de stéroïdes témoins.

• KLEIN et coll. (1958) : avec la double notion de perte de sel provoquée par l'A.C.T.H. chez le nouveau-né prématuré et au cours de certaines hyperplasies surrénales congénitales, ils ont cherché à isoler cette fraction active, en utilisant comme animal d'expérience le rat. Partant d'urines de prématurés sous A.C.T.H., de nouveau-nés, d'hyperplasies surrénales congénitales sous A.C.T.H., avec ou sans S.P.S., ils ont localisé ce produit natriurique sur le chromatogramme entre la tétrahydrocorticostérone (composé A) et le composé S. Sur 33 animaux testés, ils obtiennent une augmentation significative mais inconstante de la diurèse de Na.

Fait intéressant, ce travail a montré que cette même activité existait chez le prématuré sous A.C.T.H., au cours de l'hyperplasie surrénale avec perte de sel et manquait chez deux nouveau-nés normaux [100].

• ROSEMBERG et coll. (1960) : au cours d'une hyperplasie avec perte de sel, les auteurs ont pu étudier l'aldostéronurie quotidienne, établir des bilans du sodium et potassium, étudier l'effet de l'A.C.T.H.

— L'excrétion basale de l'aldostérone est augmentée dès la suppression du traitement (cortisone + D.O.C.A.). Mais les modifications réelles de la sécrétion sont difficiles à évaluer.

— Elle ne s'accompagne pas d'une inhibition parallèle de la fuite urinaire du sodium.

— Sous A.C.T.H., il y a majoration de l'aldostéronurie, légère augmentation de la kaliurie, peu de modification de la natriurie (avec un bilan sodique devenant cependant moins positif, voire négatif).

Par ailleurs, ces auteurs ont tenté d'isoler ce facteur diurétique du sodium en séparant les stéroïdes par chromatographie. En titrant l'activité de l'éluat sur un lot de rats, ils ont pu montrer une augmentation significative de la natriurèse. L'activité salurétique est exprimée en pourcentage d'inhibition de l'effet de rétention de la D.O.C.A. (donnée à dose fixe), les taux d'inhibition varient de 50 à 99 % (au seuil de signification de 5 %) [152].

Ainsi existe-t-il une fraction stéroïde urinaire, douée de propriétés natriuriques, antagoniste apparent de la D.O.C.A. Mais il n'est pas possible de la situer : sécrétion physiologique d'une surrénale normale ou immature, ou catabolite d'un des stéroïdes normalement synthétisés.

III. — RECHERCHES CHIMIQUES

NEHER et WETTSTEIN [130] ont tenté d'isoler un stéroïde qui favorise l'élimination urinaire du sodium. Divers produits ont été étudiés : ils ont en commun une hydroxylation en position 16. Ceci doit être rapproché de la faible activité minéralo-corticoïde des hormones de synthèse possédant précisément un radical OH en 16 [18].

— A partir de la surrénale de porc, ces auteurs ont pu isoler un « salt excreting factor » (S.E.F.) : 3- β , 16- α -dihydroxyallopregnane 20-one. Son activité a été établie par DESAULLES, sur un lot de 220 rats : il y a une grande variation dans les résultats, et 30 % des animaux ne répondent pas, même à des doses élevées ; la différence d'élimination du sodium est statistiquement significative ; le volume urinaire, le potassium urinaire ne sont pas modifiés dans ces expériences de courte durée [43].

— Puis, en fractionnant les urines d'un garçon de cinq ans atteint d'une hyperplasie virilisante avec perte de sel [129], ils ont isolé différents isomères du S.E.F. :

— isomère I : 3- α , 16- α -dihydroxyprégnane 20-one, vingt fois moins actif que le S.E.F. sur des rats surrénalectomisés ;

— isomère III : 3- α , 16- α -dihydroxyallopregnane 20-one, isolé aussi à partir de la surrénale de porc, il n'aurait pas d'activité salurétique.

L'isomère I a pu être extrait d'urines de quatre syndromes de Debré-Fibiger compensés, chez un adulte normal, chez des nouveau-nés normaux entre les premier et cinquième jours, chez la femme enceinte et au cours d'un syndrome de Cushing. Mais sauf pour les hyperplasies surrénales, la concentration urinaire est très faible. Son rapport avec le facteur de Klein reste à déterminer.

Nous avons vu que l'étude expérimentale chez le rat ne donne pas de résultats constants ; les modalités d'action restent inconnues ; en particulier, on ne s'explique pas pourquoi une fois sur trois il n'y a aucune réponse. Quelle que soit la méthode employée (clinique ou biologique), ce (ou ces) corps sont retrouvés en dehors de l'hyperplasie surrénale congénitale et dans celle-ci en dehors d'un syndrome clinique de perte de sel. SIGUIER, BEAULIEU et ROBEL ont même évoqué son existence au cours d'un syndrome de Conn qu'ils ont pu étudier [163].

Limites et autonomie du syndrome de perte de sel

A l'analyse du syndrome de perte de sel apparaît l'hétérogénéité des manifestations cliniques qui vont du drame brutal que nous avons déjà décrit aux formes latentes, révélées tardivement par un accident intercurrent. La corrélation entre l'apparition d'une perte de sel et l'intensité, ainsi que la précocité du bloc enzymatique, est généralement mais non toujours retrouvée. Certaines observations familiales viennent aussi troubler l'explication génétique jusqu'alors seule satisfaisante. Autant de points qui soulèvent la question des limites et de l'individualité du syndrome de perte de sel.

ASPECTS CLINIQUES

A. — VARIABILITÉ DU SYNDROME ÉLECTROLYTIQUE

Nous avons vu que la clinique du syndrome de perte de sel, à la lecture de la plupart des observations, paraissait assez univoque. En réalité, cette notion mérite plusieurs restrictions.

- a) Dans le cadre même de la forme typique, apparaissent *des intensités très différentes* : tel nourrisson n'a besoin de D.O.C.A. que pendant sa première année, tel autre fait une poussée aiguë au moindre arrêt jusqu'à l'âge de trois ans, voire plus tard encore [58]. Tout se passe comme si la compensation était plus ou moins longue à s'établir. Une tentative de restriction sodique est rapidement fatale chez un enfant de trois ans et demi [140].

b) Malgré une guérison apparente, ces enfants restent très fragiles et toute agression ou stimulation par l'A.C.T.H. réveillent le déséquilibre électrolytique :

- on sait le danger du test à l'A.C.T.H. : il doit être formellement proscrit si on a la notion de syndrome de perte de sel clinique ;
- sensibilité aux infections intercurrentes (SILVERMAN, 1952) ;
- risque de mort subite par insuffisance surrénale aiguë post-opératoire, en particulier au décours d'interventions correctrices que l'on peut être amené à discuter chez ces malades (BONGIOVANNI). Ainsi l'enfant de SCHAEFFER fait à trois ans et demi un collapsus après clitoridectomie, bien que traité par la cortisone depuis un an et demi, mais ne recevant pas de D.O.C.A. ni une dose supplémentaire de cortisone pré-opératoire [157]. BERGSTRAND [13] : découverte de troubles électrolytiques sans traduction clinique et transitoires chez un enfant de quatre ans (Na : 128 mEq ; K : 6,4 mEq). GASTINEAU : poussée d'insuffisance surrénale aiguë à l'âge de trois ans. ALLIBONE et coll. [2] : après laparotomie et surrénalectomie unilatérale chez un garçon de onze ans, les électrolytes sont du type addisonien ; de même dans une observation de BIERICH qui, en phase post-opératoire, a une natrémie à 125 mEq [19].

c) Il existe donc des formes latentes qui peuvent se révéler tardivement :

- par une véritable décompensation à un âge que nous avons vu parfois assez avancé [94] ;
- par l'apparition d'un autre cas dans la fratrie, ce dernier typique, qui conduit à reprendre l'enquête et découvrir un épisode de vomissements, difficultés alimentaires, et retard pondéral dans les premiers mois, épisode que, faute d'arguments probants, on hésite toujours à rapporter sans restriction à un S.P.S. (FLEISHMANN, Julien MARIE) ;
- PRADER, en 1956, a pu démontrer un bilan sodé négatif au cours d'une hyperplasie surrénale non compliquée en apparence ;
- reprenant les données même fragmentaires de la littérature, on constate que, si IVERSEN avait, en 1955, situé comme limite d'apparition l'âge de sept semaines, sur 67 observations cliniques colligées entre 1954 et 1959, nous avons pu trouver : 5 observations (Julien MARIE, cas II [117] ; WILKINS, cas X [177] ; GAUTIER [71] ; FLEISHMAN et ETTELDORF, cas VI et VII [57] où le trouble biologique suffisamment discret et compa-

tible avec une survie sans traitement hormonal, était probablement corrigé par une alimentation riche en sel (l'avidité pour le sel est bien connue chez ces jeunes malades).

B. — MODALITÉS DU SYNDROME GÉNITAL

Dans l'hypothèse que la présence d'une perte de sel au cours des hyperplasies est liée à la date d'apparition de la virilisation fœtale, nous avons essayé de trouver parmi les pseudo-hermaphrodismes féminins une corrélation particulière.

Pour les commodités de la classification, nous emprunterons les groupes à PRADER [139] :

- I — Orifices du vagin et de l'urètre normaux.
- II — Sinus uro-génital en entonnoir dans le fond duquel on voit urètre et vagin.
- III — Le sinus uro-génital est si petit qu'on ne peut plus voir de l'extérieur ces orifices.
- IV — Un orifice à la base ventrale du clitoris.
- V — Orifice à l'extrémité du clitoris.

Les descriptions manquent souvent de précision dans les observations que nous avons pu colliger et nous avons schématisé de la façon suivante :

- les deux groupes extrêmes : V : verge normale et cryptorchidie ; I : hypertrophie clitoridienne simple ;
- disposition hypospade à niveau variable : IV ;
- présence d'un sinus uro-génital directement visible : II et III.

- 1) *Le syndrome de perte de sel semble apparaître avec une fréquence trop nette au cours des cas V de masculinisation extrême, pour ne pas rejeter, statistiquement parlant, une coïncidence.*

A ces 10 observations, on peut ajouter celle de FIBIGER dont l'enfant présentait « un pénis normal et une cryptorchidie ».

L'enfant rapporté par JEUNE avait présenté des vomissements néonataux ; l'auteur le considère néanmoins comme une forme virilisante pure : on remarquera cependant que le taux des 17-O.H.-corticostéroïdes est nul dans le plasma et les urines, qu'il reste nul après A.C.T.H., traduisant un bloc enzymatique sévère. Il en est de même

dans le cas de AINGER qui avait « une avidité particulière pour le sel » dans les premières années, ses 17-O.H.-corticostéroïdes sont nuls dans le plasma.

CAS DE MASCULINISATION EXTREME

			S.P.S.	Poids des surrénales
— KROPIEWICZ	[141] (1896)	décédé à 5 jours	?	54 g
— BENDON	[141] (1914)	décédé à 2 mois	?	+++
— J. MARIE	[116] (1952)	décédé à 1 mois	?	22 g
— PERLOFF	[133] (1953)	décédé à 3 mois	+	16 g
— MATHESON	[120] (1954)	décédé à 1 mois 1/2	+	18 g
— BENTICK	[12] (1956)	décédé à 22 mois	+	30 g
— PRADER	[141] (1957)	vivant	+	—
— THIEFFRY	[155] (1957)	vivant	0	—
— AINGER	[1] (1958)	vivant	0	—
— JEUNE	[93] (1959)	vivant	0	—

Ainsi, sur ces 10 cas, 4 présentaient un S.P.S. certain, 2 sont très probables, 2 autres ont un bloc enzymatique complet sur la signification duquel nous aurons à revenir, mais qui, selon BONGIOVANNI, s'associerait volontiers avec un syndrome de perte de sel.

2) Sur les 32-pseudo-hermaphrodismes féminins que nous avons revus et dont la description clinique était satisfaisante :

- 24, soit 75 %, sont du type III ou IV, type le plus fréquent dans l'ensemble des H.C.S. d'après PRADER.
- Plus intéressante est la constatation de 3 cas du type I : hypertrophie clitoridienne sans sinus uro-génital [35 et 70] (cas V et X). Ici, l'hyperandrogénie devrait avoir débuté tardivement après le quatrième mois, à la fin de la différenciation génitale externe.

3) En conclusion :

Si le syndrome de Debré-Fibiger représente 25 % des formes communes avec virilisation incomplète (PRADER), il faut remarquer :

- un S.P.S. peut exister, aussi bien avec le type I que le type V, donc semble indépendant de la date de début de l'hyperandrogénie ;
- les formes avec virilisation extrême sont plus volontiers associées avec un S.P.S.

ASPECTS BIOCHIMIQUES

Les travaux de ces dernières années ont cherché à mettre en évidence des modalités quantitatives et qualitatives propres au syndrome de perte de sel, dans le cadre admis par chacun, du défaut partiel ou complet de 21-hydroxylation.

A. — PARTICULARITÉS QUANTITATIVES

- EBERLEIN a montré que ces malades possédaient un bloc enzymatique très complet [50] :

- l'élimination urinaire de tétrahydrocortisone est presque nulle, inférieure ou égale à $0,1 \text{ mg/m}^2/24 \text{ heures}$;
- il n'y a pas de 17-O.H.-corticostéroïdes plasmatiques ;
- le prégnanetriol est très élevé (donc aussi les corticoïdes céto-géniques — NORIMBERSKI) ;
- le taux plasmatique des 17-cétostéroïdes est particulièrement élevé.

- Mais il existe aussi un groupe intermédiaire où le S.P.S. néo-natal fait défaut avec :

- des 17-O.H.-corticostéroïdes inférieurs à la normale sans être nuls ;
- des taux de tétrahydrocortisone, eux aussi intermédiaires [50].

La possibilité d'accidents tardifs se comprend si sous la stimulation de l'A.C.T.H. endogène, le maximum de rendement de la 21-hydroxylation se trouve obtenu (ce dont témoigne un prégnanetriol très élevé) : toute agression (infection ou intervention chirurgicale) peut provoquer un « syndrome d'insuffisance surrénale » par impossibilité d'adaptation : c'est le cas des formes révélées tardivement.

B. — PARTICULARITÉS QUALITATIVES

Cette approche du problème est la plus difficile. Les études biochimiques n'ont pu mettre en évidence un trouble métabolique propre au syndrome de Debré et Fibiger. On doit pour le moment se contenter de verser à ce dossier passionnant quelques faits insolites dont l'interprétation reste équivoque.

Ainsi BIRKE et coll. ont examiné une fratrie de trois pseudo-hermaphrodites féminins. Le plus jeune est décédé d'un syndrome de perte de sel aigu avant toute investigation. Les deux autres ont été étudiés : ils n'ont présenté à aucun moment de signe évoquant une fuite sodique. L'excrétion de T.H.S., T.H.E., l'absence de 11-hydro-étiocholanolone peuvent être interprétés comme un double défaut de 21 et 11-hydroxylation. Mais ces deux blocs sont très incomplets. La tension artérielle dans les deux cas étant normale.

BERGSTRAND trouve un rapport prégnanetriol/11-cétoprégnanetriol inverse de celui des formes virilisantes pures. Mais BONGIOVANNI a montré que l'élimination du prégnanetriol augmente avec l'âge [14].

ASPECTS ANATOMIQUES

L'hyperplasie surrénale est presque constante. Nous avons vu qu'elle a permis d'isoler une entité anatomo-clinique avant toute connaissance du trouble hormonal.

MACROSCOPIQUEMENT

Les surrénales ont souvent un aspect cérébriforme, une coloration rougeâtre rosée. Leur poids, au lieu des 6 à 7 grammes normaux à la naissance, atteint 15 à 20 grammes. Un poids normal n'exclut pas un aspect histologique caractéristique (KYLE).

HISTOLOGIQUEMENT

L'hyperplasie porte sur l'ensemble du cortex fœtal réticulée-fasciculée. Mais la distinction entre les différentes zones n'est pas toujours possible. Ainsi SCHERZ (cas I) trouve un aspect pseudo-adénomateux non différencié [158]. Le cortex réticulé fœtal peut être assez développé (J. MARIE, 1952 et 1957 ; HOFF [82]). La glomérulée est généralement très réduite, voire absente. Mais elle n'est pas toujours atrophique.

L'hyperplasie serait plus importante au cours du S.P.S. (BIERICH). Il est donc difficile de reconnaître ici une individualité anatomique, même en regard de la glomérulée.

A côté des lésions surrénales, il convient de retenir :

- des malformations associées : rétrécissement colique, rein en fer à cheval, anomalie de la cloison interventriculaire, sténose de l'artère pulmonaire, méningocèle ;
- la possibilité de tissu surrénalien inclus dans le testicule (dont on peut parfois remarquer l'augmentation progressive de volume) ;

- au niveau de l'hypophyse, une augmentation fréquente du nombre des cellules basophiles avec diminution ou disparition des éosinophiles (J. MARIE [117]);
 - des lésions de nécrose myocardique avec une segmentation des fibres et disparition complète de l'appareil fibrillaire, en rapport avec l'hyperkaliémie (BERNHEIM [17, 102]).
-

ASPECTS GÉNÉTIQUES

Le syndrome de Debré et Fibiger se transmet selon le mode récessif, il n'est pas lié au sexe. Les trois types cliniques d'hyperplasie surrénale congénitale virilisante ne se rencontrent jamais dans une même famille. Tous les sujets atteints d'une même fratrie présentent le même type métabolique. De sorte qu'il est classique de ne pas voir des formes avec et sans perte de sel dans une même famille. Les jumeaux monozygotes de trois observations rapportées depuis 1954 n'ont jamais présenté de discordance [7, 159, 188].

Il serait tentant de penser, à la suite des travaux de BONGIOVANNI et EBERLEIN, que l'individualité génétique de ce syndrome n'est autre que celle d'un *bloc enzymatique très complet* qui se répète dans la même famille. En réalité, cette hypothèse ne tient pas compte des faits suivants : certains syndromes de Debré-Fibiger s'accompagnent de taux non négligeables de 17-O.H.-stéroïdes, et inversement tous les blocs sévères de la 21-hydroxylation ne se compliquent pas de perte de sel. Le plasma de nos deux premières observations ne contenait ainsi pratiquement pas de 17-hydroxystéroïdes, mais il n'y avait aucune fuite sodique.

L'existence de *formes intermédiaires* bien compensées risque de rendre difficile la distinction entre les différents aspects du défaut des 21-hydroxylations, et les études doivent dorénavant s'attacher à démasquer une perte de sel latente (étude du bilan potassique et sodique après arrêt surveillé de la cortisone seule, aldostéronurie, évaluation aussi approchée que possible des possibilités des 21-hydroxylations).

L'explication génétique est complexe : on parlera certes de variantes dans la pénétrance ou dans l'effet phénotypique. Mais cette donnée n'est qu'une approximation, car les facteurs qui contrôlent la pénétrance nous échappent le plus souvent. On peut aussi concevoir entre les parents des différentes fratries une certaine hétérogénéité dans la mutation. Le chromosome se présente comme un code continu d'acide désoxyribonucléique, ayant comme élément répétitif le nucléo-

tide. La séquence des bases aminées est spécifique de l'espèce et pour un segment donné, de la fonction. On comprend que les mutations, chaque nucléotide correspondant à un site de mutation, puissent varier à l'infini. Dans un court segment de chromosome, une hétérogénéité de mutations parmi les éléments du cistron (ou unité fonctionnelle génétique) intervenant dans la perte de sel peut rendre compte de diverses formes cliniques.

Plus hypothétique encore sera toute explication de quelques observations exceptionnelles où, dans une même fratrie, apparaissent des formes différentes. Telles les observations de BIRKE [20] où après deux formes majeures virilisantes pures, apparaît un syndrome de perte de sel vérifié, de BRICAIRE [31] qui, dans la fratrie d'une forme hypertensive typique, observe deux morts subites, l'une à deux ans et demi, l'autre chez un enfant de dix-huit mois porteur d'un sinus uro-génital.

CONCLUSIONS

La perte de sel au cours des hyperplasies congénitales des surrénales peut être cliniquement patente (c'est le syndrome de Debré-Fibiger), ou latente, ne menaçant pas l'équilibre électrolytique dans les conditions basales.

Dans tous les cas, elle est déclenchée ou majorée par l'A.C.T.H., donc sous la dépendance de la stimulation hypophysaire qui contrôle les possibilités d'hydroxylation au cours de la synthèse des stéroïdes.

Une particularité électrolytique, la kaliurie relativement importante, semble secondaire à la fuite sodique urinaire, et l'hyponatrémie qui en résulte. Bien qu'un trouble primitif de la perméabilité des membranes cellulaires ne puisse être formellement exclu : nous avons vu l'action extra-rénale des stéroïdes surrénaux.

La question d'une anomalie de l'effecteur rénal a été soulevée : trouble de la maturation tubulaire, de son équipement enzymatique. Contre cette hypothèse, nous avons vu que la maturation tubulaire pour le transit de l'eau et du sodium se fait chez l'enfant à terme au cours des premiers mois. Dans les observations de DEBRÉ-FIBIGER, les fonctions tubulaires paraissent normales. Enfin, le syndrome de perte de sel peut se voir au delà des premiers mois ; il n'y a pas de fréquence particulière de prématurés dans les 200 observations aujourd'hui publiées.

La perte de sel paraît donc avoir une double étiologie :

1° L'EXISTENCE D'UN FACTEUR SALURÉTIQUE

D'origine surrénale (retrouvé chez l'animal), sécrété sous l'influence de l'A.C.T.H. endogène au cours des Debré-Fibiger. Plusieurs stéroïdes en C₂₁ ont été isolés par NEHER et son école à la Ciba de Bâle. Les travaux de ROSEMBERG tendraient à montrer que ce facteur se comporte comme un antagoniste de la D.O.C.A. dont il assure une inhibition presque totale chez l'animal de laboratoire. On n'oubliera

pas, par ailleurs, que la progestérone, comme nous l'avons vu, est douée de propriétés anti-aldostérone. Ainsi l'existence d'une hormone (ou plusieurs) natriurique est certaine : son mode d'action est inconnu.

Il faut enfin souligner qu'il ne s'agit peut-être pas d'un métabolite pathologique, car il est retrouvé chez le nouveau-né normal (NEHER) : il semble cependant particulièrement abondant dans le syndrome de Debré-Fibiger.

2° UNE COMPENSATION INSUFFISANTE PAR L'ALDOSTÉRONE

Il est difficile d'affirmer qu'il existe un problème de l'aldostérone chez le jeune nourrisson car, chez l'enfant normal, le régime sans sel ne provoque pas de réponse. Par contre, plus tard, WILKINS et PRADER ont bien montré que les taux étaient relativement bas, compte tenu de la fuite sodique permanente, et que la réponse au régime pauvre en sel ne provoquait pas toujours une augmentation suffisante de l'aldostéronurie. Sous A.C.T.H., il existe bien une hyperaldostéronurie, mais elle est insuffisante pour empêcher la négativation du bilan sodique devant l'augmentation importante de la natriurèse.

Conclusions

Les hyperplasies surrénales congénitales virilisantes constituent un groupe de maladies métaboliques ayant pour dénominateur commun l'impossibilité d'assurer une synthèse normale du cortisol.

Au cours de ce travail, nous nous sommes proposé d'étudier un point très particulier : le syndrome de perte de sel. Plus d'un quart des hyperplasies surrénales congénitales liées à un défaut de 21-hydroxylation est compliqué d'un trouble électrolytique, autrefois considéré comme une insuffisance minéralo-corticoïde : c'est le syndrome de Debré et Fibiger.

Il nous a paru utile, pour aborder cette étude, de rappeler les données essentielles de l'hyperplasie surrénale congénitale virilisante, et de reprendre, en fonction de notre sujet, les éléments classiques mais aussi plus récents de la *physiologie de l'eau et des électrolytes*, en particulier le *contrôle hormonal cortico-surrénal* de leur élimination rénale.

— L'ion sodium joue un rôle essentiel dans les mécanismes de concentration et dilution de l'urine. Son élimination est augmentée chez le prématuré et le nouveau-né dans certaines conditions. Mais cette natriurie n'est pas constante et disparaît au delà de la période néo-natale. S'il intervient dans sa genèse une immaturation tubulaire ou un trouble du contrôle hormonal, ces derniers ne sont jamais que transitoires.

Nous avons essayé de préciser quels étaient les délais habituels de cette maturation rénale post-natale. Elle ne peut rendre compte du syndrome de perte de sel, ni surtout des résultats du traitement hormonal.

Dans un premier chapitre, une étude générale des hyperplasies surrénales congénitales virilisantes par défaut de 21-hydroxylation nous a montré la place particulière du syndrome de perte de sel :

- *Clinique* : car il constitue la cause la plus fréquente des tableaux d'insuffisance surrénale aiguë du nourrisson.
- *Génétique* : les statistiques les plus importantes insistent sur l'homogénéité des formes familiales.

Reprenant point par point les différents éléments du syndrome de perte de sel à propos de 3 observations personnelles et de plus de 70 cas colligés dans la littérature depuis 1955, nous avons essayé d'en préciser les limites et la pathogénie.

SES LIMITES CLINIQUES

Il existe de nombreuses *formes intermédiaires* témoignant d'une perte de sel moins intense, souvent plus tardivement révélée à l'occasion d'une hyperstimulation hypophysaire qui vient extérioriser un équilibre endocrinien et métabolique précaire. Il en est ainsi des observations où la perte de sel est reconnue à l'occasion d'un accident dramatique (intervention chirurgicale, infection intercurrente) ou d'une recherche systématique par la mise en évidence d'une hypernatriurie provoquée par l'injection d'A.C.T.H. dans les conditions que nous avons précisées.

SES LIMITES BIOCHIMIQUES

Nous avons vu qu'aucun élément qualitatif ne les distingue des formes virilisantes pures. Mais le syndrome de perte de sel s'observe électivement au cours des blocages sévères de la 21-hydroxylation.

SA TRANSMISSION GENETIQUE

Les études portant sur un nombre suffisant de cas montrent qu'il s'agit d'une maladie héréditaire transmise comme un gène récessif autosomal. Un fait important dans le cadre des hyperplasies congénitales virilisantes de la surrénale est l'absence d'hétérogénéité dans les fratries, des cas avec et sans perte de sel ne pouvant s'observer dans une même famille.

Deux hypothèses :

- 1° On peut expliquer l'ensemble clinique et biologique par une seule mutation génique : le défaut de 21-hydroxylation. Mais on doit alors admettre avec EBERLEIN et BONGIOVANNI que le syndrome de perte de sel n'apparaît qu'au cours des formes avec bloc enzymatique sévère. Mais nous avons vu que ce schéma n'était pas toujours confirmé. Il semble indiscutablement vrai dans la plupart des cas, et sa portée pratique est considérable.
- 2° Ou faire intervenir plusieurs mutations comportant obligatoirement un défaut de 21-hydroxylation. Il y aurait alors hétéro-

généité allélique dans le cadre d'un même groupe fonctionnel génique plutôt que deux gènes associés, situés sur des chromosomes différents. Cette hypothèse rendrait compte des variantes cliniques et peut-être de formes d'intensités diverses dans une même fratrie. Ainsi l'hétérogénéité parentale entraînant un homozygotisme imparfait à l'échelle moléculaire génique serait suffisante pour empêcher l'élaboration d'une 21-hydroxylase et entraîner un syndrome de perte de sel variable.

SA PATHOGENIE

Le syndrome de perte de sel résulte d'une double anomalie :

- *quantitative* : une sécrétion d'aldostérone insuffisante à assurer l'homéostasie ;
- *qualitative* : par aggravation de la fuite sodique due à un facteur natriurique.

Il en résulte des formes d'intensité différentes. En effet :

- *L'aldostéronurie* n'est jamais nulle. Elle est normale ou basse compte tenu de la carence en sel. Mais les études dynamiques montrent qu'elle reste insuffisante pour éviter l'apparition d'un bilan sodique négatif au moins dans les premières années de la vie.
- *Un facteur diurétique du sodium* semble exister, qui vient aggraver la perte de sel. Certaines particularités du trouble électrolytique que nous avons recherchées chez l'un de nos malades, son aggravation sous A.C.T.H., la nécessité de doses très importantes de sel et D.O.C.A., sont autant d'arguments en faveur de son existence. Certains auteurs ont isolé à partir de l'urine une fraction possédant un effet natriurique chez le rat. Parallèlement, on a pu isoler et cristalliser une série de stéroïdes urinaires doués de cette même activité. Il est trop tôt pour tirer de ces travaux des conclusions définitives, car si le facteur de perte de sel existe, il ne semble pas propre aux hyperplasies congénitales de la surrénale.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
JULIEN MARIE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

1. AINGER (L.E.), ZAPATA (G.C.), ELY (R.S.), KELLEY (V.C.). — Female pseudo-hermaphroditism with penile urethra. (*A.M.A. J. Dis. Child.*, 95/4, 410, 1958.)
2. ALLIBONE (E.C.), BAAR (H.S.), CANT (W.H.P.). — The interrenal syndrome in childhood. (*Arch. Dis. Child.*, 22, 210, 1947.)
3. APERT (E.). — Les dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales. (*Bulletin Médical*, 24, 1161, 1910.)
4. AYRES (P.J.), GARROD (O.), TAIT (S.A.S.), TAIT (J.F.). — Primary aldosterone (Conn's syndrome). (*International Symposium on Aldosterone*, London, Muller and O'Connor ed., Churchill Ltd., 143, 1958.)
5. AYRES (P.J.), EICHORN (J.), HECHTER (O.), SABA (N.), TAIT (J.F.) and TAIT (S.A.S.). — Some studies on the biosynthesis of aldosterone and other adrenal steroids. (*Acta End.*, 33, 27, 1960.)
6. BARNETT (H.L.) and McNAMARA (H.). — Electrolyte in male infant with adrenocortical insufficiency and virilism: effects of desoxycorticosterone acetate and salt therapy with special reference to potassium. (*L. Clin. Investigation*, 1498, 1949.)
7. BAROLDI (G.) et CARLESTI (B.). — Syndrome adrenogenitale in due gemelle monooriali. (*Minerva Pediatrica*, 7, 271, 1955.)
8. BARTTER (F.C.). — Role of aldosterone in normal homeostasis and in certain disease states. (*Metab. Clin. Exper.*, 5, 369-383, 1956.)
9. BARTTER (F.C.) et coll. — Studies on the control and physiological action of aldosterone. (*Rec. Prog. in Hormone Research*, 311, 1959.)
10. BARTTER (F.C.), ALBRIGHT (F.), FORBES (A.P.), LEAF (A.), DEMPSEY (E.) and CARROLL (E.). — The effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia: an attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern. (*J. Clin. Investigation*, 30, 237, 1951.)
11. BAYLISS (R.I.S.), BROADBENT (I.E.) and STEINBECK (A.W.). — Congenital adrenal hyperplasia. Effects of corticotrophin and tetrahydrocortisone. (*The Lancet*, London, 1809, 434, 1954.)

12. BENTINCK (R.C.), LISSER (H.), REILLY (W.A.). — Female pseudohermaphrodisism with penile urethra masquerading precocious puberty and cryptorchidism. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 16, 412, 1956.)
13. BERGSTRAND (C.G.) et coll. — The adrenogenital syndrome in children; a clinical and steroid metabolic study. (*Acta Endocrinologica*, 15, 210, 1954.)
14. BERGSTRAND (C.G.), BIRKE (G.) and PLANTIN (L.O.). — The corticosteroid excretion pattern in infants and children with the adrenogenital syndrome. (*Acta Endocrinologica*, 30, 500, 1959.)
15. BERLINER (R.W.), NORMAN (G.), LEVINSKY, DAVIDSON (D.G.), MURRAY EDEN. — Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone. (*The Am. J. of Med.*, 24, 730, May 1958.)
16. BERLINER (R.W.), KENNEDY (T.J. Jr.) and HILTON (J.G.). — Renal mechanisms for excretion of potassium. (*Am. J. Physiol.*, 162, 318, 1950.)
17. BERNHEIM (M.) et coll. — Syndrome de Debré-Fibiger observé à sa phase terminale. Importance de l'hyperkaliémie, des troubles cardiaques et des lésions de myocardite parenchymateuse. (*Pédiatrie*, 9, 361, 1954.)
18. BERNSTEIN (S.). — The chemistry and biological activities of the 16-hydroxylated steroids. (*Recent Prog. in Hormone Res.*, 14, 1, 1958.)
19. BIERICH (J.R.). — Das adrenogenitale syndrom im kindesalter. (*Ergebnisse der Inheren Medizin und Kinderheilkunde*, Berlin, Springer Verlag, Bd 9, p. 510, 1958.)
20. BIRKE (G.), DICZFALUSY (E.), PLANTIN (L.O.), ROBBE (H.), WESTMAN (A.). — Familial congenital hyperplasia of the adrenal cortex. (*Acta End.*, 29, 55, 1958.)
21. BLACKMAN (S.S. Jr.). — Concerning the function and origin of the reticular zone of the adrenal cortex hyperplasia in the adrenogenital syndrome. (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 78, 180, 1946.)
22. BLIZZARD (R.M.), LIDDLE (G.W.), MIGEON (C.J.), WILKINS (L.). — Aldosterone excretion in virilizing adrenal hyperplasia. (*Journal of Clinical Investigation*, 38, 1442, 1959.)
23. BLIZZARD (R.M.) and WILKINS (L.). — Present concepts of steroid therapy in virilizing adrenal hyperplasia. (*A.M.A. Archives of Internal Medicine*, 100, 729, 1957.)
24. BONDY (P.K.), COHN (G.L.), HERMANN (W.), CRISPELL (K.R.). — The possible relationship of etiocholanolone to periodic fever. (*Yale J. Biol. and Med.*, 30, 395, 1958.)
25. BONGIOVANNI (A.M.). — Adrenogenital syndrome: uncomplicated and hypertensive forms. (*Pediatrics*, 21, 661, 1958.)
26. BONGIOVANNI (A.M.) and EBERLEIN (W.). — Clinical and metabolic variations in the adrenogenital syndrome. (*Pediatrics*, 16, 628, 1955.)

27. BONGIOVANNI (A.M.), EBERLEIN (W.R.) and CARA (J.). — Studies on the metabolism of the adrenal steroids in the adrenogenital syndrome. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 14, 409, 1954.)
28. BONGIOVANNI (A.M.) and EDER (W.). — *In vitro* hydroxylation of steroids by whole adrenal homogenates of beef, normal man, and patients with adrenogenital syndrome. (*The Journal of Clinical Investigation*, 37, 1342, 1958.)
29. BRETON (A.), GAUDIER (B.), PONTE (C.), POINGT (O.), DELATTRE (B.). — Les états intersexués chez le nourrisson. Etude de trois observations. (*Semaine des Hôpitaux*, 35, 1069, 1959.)
30. BRICAIRE. — Sur un cas d'hyperplasie congénitale des surrénales. (*Le Concours Médical*, 78, 498, 1956.)
31. BRICAIRE (H.), GRAVELEAU (J.) et LAUDAT (Ph.). — Un nouveau cas d'hyperplasie congénitale des surrénales à forme hypertensive. Isolement du composé « S ». (*Annales d'Endocrinologie*, 19, 725, 1958.)
32. BUTLER (G.C.), MARRIAN (G.F.). — The isolation of pregnane 3, 17, 20 triol from urine of women showing the adrenogenital syndrome. (*J. Biol. Chem.*, 119, 565, 1937.)
33. BUTLER (A.M.), ROSS (R.A.) and TALBOT (N.B.). — Probable adrenal insufficiency in an infant. (*J. Pediat.*, 15, 831, 1939.)
34. CHEEK (D.B.) and PERRY (J.W.). — A salt wasting syndrome in infancy. (*Arch. Dis. Childhood*, 33, 252, 1958.)
35. CHILDS (B.), BRUMBACH (M.M.) and VAN WYK (J.J.). — Virilizing adrenal hyperplasia : a genetic and hormonal study. (*The Journal of Clinical Investigation*, 35, 213, 1956.)
36. COX (R.I.) and FINKELSTEIN (M.). — Pregnanane 3 α , 17 α , 20 α -triol and pregnane 3 α , 17 α , 20 α -triol-11 one excretion by patients with adrenocortical dysfunction. (*Journal of Clinical Investigation*, 36, 1726, 1957.)
37. CRIGLER (J.F.), SILVERMAN (S.H.) and WILKINS (L.). — Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. IV. Effect of cortisone and compound B in infants with disturbed electrolyte metabolism. (*Pediatrics*, 10, 397, 1952.)
38. BARROW (D.C.). — Congenital adrenal cortical insufficiency with virilism. (*Yale J. Biol. and Med.*, 16, 579, 1944.)
39. DEBRÉ (R.), MOZZICONACCI (P.), MANDE (R.), LÉVÊQUE (B.), BERKMAN (M.). — Hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations addisoniennes. (*Presse Méd.*, 62, 1767, 1954.)
40. DEBRÉ (R.) et SEMELAIGNE (G.). — Hypertrophie considérable des capsules surrénales chez un nourrisson mort à dix mois sans avoir augmenté de poids depuis sa naissance. (*Arch. Méd. Enf.*, 28, 529, 1925.)

41. DECOURT (J.), JAYLE (M.-F.), MICHARD (J.-P.), MAUVAIS (P.). — Utilisation de la dexaméthanose dans les épreuves de freinage de la cortico-surrénale. (*Sem. des Hôp.*, 36, 351, 1960.)
42. DENYS (P.), MALBRAIN. — Contribution à l'étude du syndrome adrénogénital accompagné de troubles électrolytiques (syndrome Debré-Fibiger). (*Archives Françaises de Pédiatrie*, 14, 20, 1957.)
43. DESAULLES (P.A.). — Preliminary note on certain pharmacological properties of 3β , 16α , dihydroxyallopregnan-20-one. (*Experientia*, 15, 301, 1959.)
44. DIJKHUIZEN (R.K.) and BEHR (E.). — Adrenal hypertrophy in infants: a new clinical entity of the neonatal period. (*Acta Pediat.*, 27, 279, 1940.)
45. DINGMAN (J.F.) and THORN (G.W.). — Cortisone inhibition of A.D.H. secretion from the neurohypophysis. (*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 871, 1955.)
46. DI RUGGIERI et JOLLY (A.). — Vomissements graves du nourrisson et hypertrophie des surrénales. (*Anat. Path.*, 15, 382, 1938.)
47. DONNEL (G.W.), LITMAN (N.), ROLDAN (M.). — Pseudo Adrenalcorticism. (*A.M.A.J. of Dis. Child.*, 97, 813, 1959.)
48. DOXIADIS (S.A.). — Adrenogenital syndrome with insufficiency of the electrolyte-regulating function of the adrenal cortex. (*Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 45, 587, 1952.)
49. DRESCHER (A.N.) and TALBOT (N.B.). — Developmental arrest due to corticosteroid intoxication in an infant with adrenocortical virilism. (*New England Journal of Medicine*, 257, 1280, 1957.)
50. EBERLEIN (W.R.). — The salt-losing form of congenital adrenal hyperplasia. (*Pediatrics*, 21, 667, 1958.)
51. EBERLEIN (W.R.) and BONGIOVANNI (A.M.). — Partial characterization of urinary adrenocortical steroids in adrenal hyperplasia. (*Journal of Clinical Investigation*, 34, 1337, 1955.)
52. EBERLEIN (W.R.) and BONGIOVANNI (A.M.). — Congenital adrenal hyperplasia with hypertension: unusual steroid pattern in blood and urine. (*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 15, 1531, 1955.)
53. EDELMAN (C.M.), BARNETT (H.L.). — Role of the kidney in water metabolism in young infants. (*J. of Ped.*, 56, 154, 1960.)
54. EICHHORN (J.), HECHTER (O.). — Role of 11β -hydroxyprogesterone as intermediary in biosynthesis of cortisol and corticosterone. (*Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 97, 614, 1958.)
55. EKLUND (K.). — Adrenogenital syndrome and adrenocortical insufficiency in genetically male child. (*Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*, 45, 225, 1959.)

56. EREZ (N.) and YENEN (E.). — A case of adrenogenital syndrome (adrenal pseudohermaphroditism) with subsequent pregnancy. (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 76, 877, 1958.)
57. ETTELDROF (J.N.), MISSIRLIU (C.) and FLEISCHMANN (W.). — Adrenogenital syndrome due to congenital virilizing adrenal hyperplasia. (*The Journal of Pediatrics*, 53, 389, 1958.)
58. FABER (H.K.). — The adrenogenital syndrome, salt-losing type. Case reports of two males with prolonged observation since birth. (*Pediatrics*, 20, 488, 1957.)
59. FERREBEE (J.W.), PARKER (D.), CARNES (W.H.), GERITY (M.K.), ATCHLEY (D.W.) and LOEB (R.F.). — Certain effects of desoxycorticosterone; the development of « diabetes insipidus » and the replacement of muscle potassium by sodium in normal dogs. (*Am. J. Physiol.*, 135, 230, 1941.)
60. FIBIGER (J.). — Gertrage zur Kenntnis des weiblichen Scheinzwittertums. (*Virchow's Arch. Path. Anat.*, 181, 1, 1905.)
61. FINKELSTEIN (M.). — Adrenocortical heterofunction. (*Acta Endoc.*, 30, 489, 1959.)
62. KOVACIC (N.). — Congenital adrenal hyperplasia and precocious gonadotropin secretion in a year old girl. (*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 19, 844, 1959.)
63. FUKUSHIMA (D.K.) and coll. — Further studies of 21-deoxyhydrocortisone 4- α C14 in man. (*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 19, 393, 1959.)
64. FUKUSHIMA (D.K.) and GALLAGHER (T.F.). — Steroid isolation studies in congenital adrenal hyperplasia. (*The Journal of Biological Chemistry*, 229, 85, 1957.)
65. GALLAIS (A.). — Le syndrome génitosurrénal : étude anatomo-clinique. (Thèse, Paris, n° 225, 1912.)
66. GANDY (H.M.) and KEUTMANN (E.H.). — 11 β -hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia in the absence of hypertension. (*A.M.A.J. of Diseases of Children*, 96, 519, 1958.)
67. GARDNER (L.I.). — Adrenal function in infants and children. Grune and Stratton, New York, 1956.
68. GARDNER (L.I.), MIGEON (C.J.). — Unusual plasma 17-cetosteroids pattern in a boy with congenital adrenal hyperplasia and periodic fever. (*Clin. End. and Metab.*, 19, 266, 1959.)
69. GARDNER (L.I.) and WYATT (T.C.). — Congenital adrenal hyperplasia and rubeola : a study of three fatal cases. (*A.M.A.J. of Diseases of Children*, 94, 452, 1957.)

70. GARROD (O.), DAVIES (S.A.) and CAHILL (G. Jr.). — The action of cortisone and desoxycorticosterone acetate on glomerular filtration rate and sodium and water exchange in the adrenalectomised dog. (*J. Clin. Invest.*, 34, 761, 1955.)
71. GAUTIER (A.). — Le syndrome adrénogénital. A propos de quatre observations. (*Annales Paediatrici*, 187, 181, 1956.)
72. GHINS (P.). — Syndrome de Debré-Fibiger (hyperplasie congénitale des surrénales) chez un nouveau-né de sexe masculin. (*Archives Françaises de Pédiatrie*, 14, 78, 1957.)
73. GIEBISCH (G.), MACLEOD (M.B.) and PITTS (R.F.). — Effect of adrenal steroids on renal tubular reabsorption of bicarbonate. (*Am. J. Physiol.*, 183, 377, 1955.)
74. GILBERT-DREYFUS, SAVOIE (J.-C.), SEBAOUN (J.), DRAY (F.), ADAM (Y.), RAPPAPORT (R.), CHABAUD (A.). — Etude d'un cas d'hypercorticisme congénital par anomalie de la 11β -hydroxylase. Identification des composés S, DOC et B. (*Ann. Endocrinol.*, 20, 754, 1959.)
75. GIROUD (C.J.P.), STACHENKO (J.), PILLETTA (P.). — In vitro studies of the functional zonation of the adrenal cortex and of the production of aldosterone. (International Symposium of aldosterone, Muller et O'Connor Ed., London, Churchill Ltd., 56, 1958.)
76. GONZALES (R.F.) and GARDNER (L.I.). — Congenital adrenal hyperplasia with associated episodes resembling histamine poisoning. (*Pediatrics*, 17, 524, 1956.)
77. GRIBETZ (I.), RITTER (S.), MILTON (J.-H.). — Syndrome rénal de pertes salines. *A.M.A. Journal Dis. Child.*, 96, 191, 1958.)
78. GUILLEMINET (M.) et BONNET (J.). — Pseudohermaphrodisme, masculinisation et hyperfonctionnement surrénal. (*Pédiatrie*, 8, 451, 1953.)
79. GUINNEBAULT (M.), MOREL (F.). — Rôle de la surrénale dans les mécanismes de concentration de l'urine. (*Compte Rendu Acad. des Sciences*, 244, 2741, 1957.)
80. HARROP (G.A.), SOFFER (L.J.), ELLSWORTH (R.), TRESCHER (J.H.). — Studies on suprarenal cortex; plasma electrolytes and electrolyte excretion during suprarenal insufficiency in dogs. (*J. Exp. Med.*, 58, 17, 1933.)
81. HATT (J.), VAUZANGES (B.) et POUTHIER. — Hyperplasie cérébriforme des surrénales chez un nouveau-né de sexe féminin (syndrome de Debré-Fibiger). Evolution mortelle. (*Archives Françaises de Pédiatrie*, 15, 714, 1958.)
82. HOOFT (C.) et VAN WINCKEL (H.). — L'hyperplasie congénitale des surrénales. A propos de quatre cas. (*Acta Paediatrica Belgica*, 9, 242, 1955.)
83. HOWEL (D.S.) and DAVIS (J.O.). — Relationship of sodium retention to potassium excretion of kidney during the administration of DOCA to dogs. (*Am. J. Physiol.*, 179, 359, 1954.)

84. HUMBLET (M.) et coll. — Etude biochimique d'un cas de pseudo-hermaphrodisisme avec coexistence de troubles du métabolisme minéral et du métabolisme hydrocarboné. (*Annales d'Endocrinologie*, 15, 924, 1954.)
85. IKKOS (D.), LUFT (R.) and OLIVEGRONA (H.). — Hypophysectomie in man; effect on water excretion during the first two post-operative months. (*J. Clin. Endocrinol.*, 15, 553, 1955.)
86. IVERSEN (T.). — Congenital adrenocortical hyperplasia with disturbed electrolyte regulation, « dysadrenocorticism ». (Review article.) (*Pediatrics*, 16, 875, 1955.)
87. JAILER (J.W.). — Recent studies on adrenal hyperplasia. (*Tr. New York Acad. Sc.*, Series II, 13, 262, 1951.)
88. JAILER (J.W.) and coll. — 17α -hydroprogesterone and 21-desoxyhydrocortisone; their metabolism and possible role in congenital adrenal virilism. (*The Journal of Clinical Investigation*, 34, 1639, 1955.)
89. JAILER (J.W.), GOLD (J.) and WALLACE (E.Z.). — Evaluation of the « cortisone test » as a diagnostic aid in differentiating adrenal hyperplasia from adrenal neoplasia. (*The American Journal of Medicine*, 16, 340, 1954.)
90. JAUDON (J.C.). — Further observations concerning hypofunction of the adrenals during early life. (*J. Pediat.*, 32, 641, 1948.)
91. JEANNERET (P.), ESSELLIER (A.F.), HOLTMEIER. — Über den einfluss des natriumions auf den kalium, chlorid, und wasserhaushalt unter mineralcorticoidwirkung. (*Helv. Med. Acta*, 23, 60, 1955.)
92. JENSEN (C.C.) and HJORKLUND (S.I.). — The adrenogenital syndrome. Discussion of a case with special reference to the paternal and maternal steroid pattern. (*Acta Endocrinologica*, 22, 42, 1956.)
93. JEUNE (M.) et BERTRAND (J.). — Pseudohermaphrodisisme féminin avec virilisation totale (urèthre pénien) par hyperplasie surrénale. A propos d'un cas. (*Sem. des Hôp. de Paris, Ann. Péd.*, 52, 2131, 1959.)
94. JEUNE (M.), CHARRAT (A.) et VERNEY (R.). — Hyperplasie surrénale à manifestations tardives chez un garçon de trois ans. (*Pédiatrie Lyon*, 11, 462, 1956.)
95. JOSEPH (R.), NEZELOF (C.), JOB (J.-C.) et GENTIL (C.). — Le diabète chloruré sodique d'origine rénale. (*Archives Françaises de Pédiatrie*, Tome XIV, n° 5, 1, 1957.)
96. JOST (A.). — L'étude physiologique de la différenciation embryonnaire du sexe et l'interprétation de diverses anomalies sexuelles. (*Schweiz. Med. Wschr.*, 87, 275, 1957.)
97. JOST (A.). — Embryologic sexual differentiation in hermaphroditism, genital anomalies and related endocrine disorders. The Williams and Wilkins Comp. Ed., 1958.

98. KAGAWA (C.M.), CELLA (J.A.), VAN ARMAN (C.G.). — Action of new steroids in blocking effects of aldosterone and desoxycorticosterone on salt. (*Science*, 126, 1-15, 1957.)
99. KLEIN (R.). — Adrenocortical control of sodium and potassium excretion in newborn period. (*J. Clin. Invest.*, 30, 318, 1951.)
100. KLEIN (R.), TAYLOR (P.), PAPADATOS (C.), LARON (Z.), KEELE (D.), FORTUNATO (J.), BYERS (C.), BILLINGS (C.). — Sodium-losing material in human urine. (*Proc. of Soc. Exp. Biol. Med.*, 98, 863, 1958.)
101. KRUCK (F.). — Extrarenale electrolytveschiebung unter einwirkung von aldosteron. (*Klin. Wschr.*, 37, 625, 1959.)
102. KYLE (L.H.) and KNOP (C.Q.). — Simulation of cardiac disease by adrenocortical failure in infants. (*New England J. Med.*, 243, 681, 1950.)
103. LANDAU (R.L.), LAVES (M.L.). — Urinary pregnanetriol of testicular origin. (*J. Clin. Endoc. and Metab.*, 19, 1399, 1959.)
104. LANDAU (R.), LUGIBIHL (K.). — Inhibition of the sodium-retaining influence of aldosterone by progesterone. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 18, 1237, 1958.)
105. LANDING (B.H.). — Studies on the anatomy of the human adrenal cortex in various fonctionnal states. (*CIBA*, vol. VIII, 52, 1955.)
106. LARON (Z.). — Observations on a baby born to a mother with congenital adrenal hyperplasia. (*A.M.A. Journal of Diseases of Children*, 98, 162, 1959.)
107. LATIERS (P.) et ZYLBERZAC (S.). — Deux cas familiaux de syndrome adrénogénital associé à des troubles de la régulation hydrominérale (dysadrénocorticisme). (*Acta Paediatrica Belgica*, 10, 113, 1956.)
108. LAUNAY (C.), VERLIAC (F.), CANLORBE (P.) et BLANC (A.). — Problèmes d'avenir posés par un cas de pseudohermaphrodisme gynandroïde. (*Archives Françaises de Pédiatrie*, 15, 105, 1958.)
109. LEAF (A.) and COUTER (W.T.). — Evidence that renal sodium excretion by normal human subjects is regulated by adrenal cortical activity. (*J. Clin. Investigation*, 28, 1067, 1949.)
110. LELONG (M.), ALAGILLE (D.), PHILIPPE (A.), GENTIL (Cl.) et GABILAN (J.-C.). — Diabète salin rénal par insensibilité congénitale du tubule à l'aldostérone pseudo-hypo-adrénocorticisme). (*Arch. Françaises de Péd.*, 17, 519, 1960.)
111. LIDDLE (G.W.). — Sodium diuresis induced by steroidal antagonists of aldosterone. (*Science*, 126, 1016, 1957.)
112. LOEB (R.F.), ATCHLEY (D.W.), BENEDICT (E.M.) and LELAND (J.). — Electrolyte balance studies in adrenalectomized dogs with particular reference to excretion of sodium. (*J. Exper. Med.*, 57, 775, 1933.)

113. LUETSCHER (J.A.) and CURTIS (R.H.). — Aldosterone : observations on the regulation of sodium and potassium balance. (*Ann. Int. Med.*, 43, 658, 1955.)
114. MAETZ (J.), JARD (S.) et MOREL (F.). — Action de l'aldostérone sur le transport actif de sodium de la peau de grenouille. (*C.A. Acad. Sc.*, 247, 516, 1958.)
115. MALVIN (R.L.), WILDE (W.S.), VANDER (A.J.) and SULLIVAN (L.P.). — Localisation and characterization of sodium transport along the renal tubule. (*Am. J. Physiol.*, 195, 549, 1958.)
116. MARIE (J.), BARRET (J.), HÉBERT (S.), ROUSSEL (L.) et HOROWITZ (F.). — Le syndrome d'hyperplasie cérébriforme des surrénales de la période néo-natale. (*Arch. Franç. Pédiat.*, 9, 785, 1952.)
117. MARIE (J.), BRICAIRE (H.), SALET (J.), BUISINE (A.), HÉBERT (S.) et WATCHI (J.). — Forme familiale de dysfonctionnement surrénal congénital. Syndrome d'insuffisance minéralocorticoïde avec pseudo-hermaphrodisme féminin chez un nourrisson. Macrogénitosomie précoce chez son frère. (*Sem. des Hôp.*, 33, 1581, 1957.)
118. MARIE (J.), KOSTICH-JOKSITCH (S.), BRICAIRE (H.), SALET (J.), SEE (G.) et LÉVÊQUE (B.). — Hyperplasie congénitale des surrénales ne comportant pas de sinus urogénital et s'accompagnant de développement prématuré des seins. (*Sem. des Hôp.*, 33, 1594, 1957.)
119. MASUDA (M.). — Urinary ketosteroid excretion patterns in congenital adrenal hyperplasia. (*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 17, 1181, 1957.)
120. MATHESON (W.J.) and WARD (E.M.). — Hormonal sex reversal in a female. (*Arch. Dis. Childhood*, 29, 143, 1954.)
121. McAFEE (J.G.) and BALLI (C.E.). — Radiological diagnosis of diseases of adrenal origin. (*Am. J. of the Med. Sc.*, 232, 572, 1956.)
122. MARRILL (J.P.). — Electrolyte changes in renal failure. (*Metabolism*, 5, 419, 1956.)
123. MIGEON (C.J.). — Cortisol production and metabolism in the neonate. (*J. of Ped.*, 55, 280, 1959.)
124. MONEY (J.). — Hermaphroditism, gender and precocity in hyperadrenocorticism : psychologic findings. (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 96, 253, 1955.)
125. MOORE (M.R.). — Pseudohermaphroditism. A case with bilateral hyperplasia of the cortex of the suprarenal in a newborn. (*Medical Times*, 83, 519, 1955.)
126. MULINOS (M.G.), SPINGARN (C.L.) and LOJIKIN (M.E.). — Diabetes insipidus-like condition produced by small doses of desoxycorticosterone acetate in dogs. (*Am. J. Physiol.*, 135, 102, 1941.)

127. MULLER (A.-J.) et GAUTIER (A.). — Etude de l'élimination de l'aldostérone et du sodium chez le nouveau-né. (*Helvetica Paed. Acta*, 13, 1, 1958.)
128. MUNCK (W.). — Pseudopyloric stenosis in diffuse hyperplasia of adrenal cortex in infants. (*Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, suppl. 911, 24, 1951.)
129. NEHER (R.), DESAULLES (P.), VISCHER (E.), WIELAND (P.) und WETTSTEIN (A.). — Isolierung, konstitution und synthese eines neuen steroides aus nebennieren. (*Helv. Chim. Acta*, 41, 181, 1667, 1958.)
130. NEHER (P.), MEYSTRE (C.) et WETTSTEIN (A.). — Neue 16-hydroxysteroid aus menschlichem urin und aus Schweine-Nebennieren. Isolierung, konstitution, syntheses. (*Helv. Chim. Acta*, 42, 10, 1959.)
131. NEHER (R.) and WETTSTEIN (A.). — Physiochemical detection and measurement of aldosterone in body fluids and tissues. (*Acta Endocrinol.*, 18, 386, 1955.)
132. OGSTON. — Ein Beitrag zur Kasuistik abnormer geschlechtlicher Entwicklung. (*Oesterr. Jahrb. Pediat.*, p. 181, 1872.)
133. PERLOFF (W.H.), CONGER (K.B.) and LEVY (L.M.). — Female pseudohermaphroditism ; a description of 2 unusual cases. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 13, 783, 1953.)
134. PETERSEN (V.P.). — Renal function and electrolyte metabolism in « salt-losing nephritis ». (*Acta. Med. Scand.*, 154, 187, 1956.)
135. PHILLIPS (J.). — Four cases of spurious hermaphroditism in one family. (*Tr. Obst. Soc. London*, 28, 158, 1887.)
136. PIYARATN (P.) and ROSAHN (P.D.). — Congenital adrenocortical hyperplasia associated with hyperplasia of aberrant (intratesticular) adrenal tissue. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 17, 1245, 1957.)
137. POLONOVSKI (C.) et COLIN (J.). — Physiologie du tubule rénal. (*XVI^e Congrès des Péd. de Langue Franç.*, 1957.)
138. PRADER (A.). — Pseudohermaphroditismus feminus mit kongenitalen nebennierenrinnen insuffizienz. (*Helvet. Paediat. Acta*, 5, 426, 1950.)
139. PRADER (A.). — Der genitalbefund beim pseudohermaphroditismus femininus des kingenitalen adrenogenitalen syndroms. Morphologie häufigkeit, enswicklung und vererbung der verschiedenen genitalformen. (*Helv. Paediat. Acta*, 9, 231, 1954.)
140. PRADER. — In [177].
141. PRADER (A.). — Vollkommen männliche äussere genitalentwicklung und salzverlustsyndrom bei mädchen mit kongenitalen adrenogenitalem syndrom. (*Helvetica Paediatrica Acta*, 13, 5, 1958.)
142. PRADER (A.) und GÜRTNER (H.). — Das syndrom des pseudohermaphroditismus masculinus bei kongenitaler nebennierenrinden hyperplasie ohne andro-

- genüberproduktion (adrenaler pseudohermaphroditismus masculinus). (*Helv. Paed. Acta*, 10, 397, 1955.)
143. PRADER (A.) und SIEBENMANN (R.E.). — Nebenniereninsuffizienz bei kongenitaler lipid hyperplasie der Nebennieren. (In *Helvetica Paediatrica Acta*, 12, 569, 1957.)
144. PRADER (A.), SPAHR (A.) und NEHER (R.). — Erhöhte Aldosteronausscheidung beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom: Ein Beitrag zur Pathogenese des Syndroms. (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 85, 1085, 1955.)
145. QUINBY (Paul A.). — L'hyperplasie surrénale congénitale. (*Thèse Méd.*, Nancy, 1957.)
146. RAISZ (L.G.), Mc NEILY (W.F.), SAXON (L.) and ROSENBAUM (J.D.). — The effect of cortisone and hydrocortisone on water diuresis and renal function in man. (*J. Clin. Invest.*, 36, 767, 1957.)
147. REIFENSTEIN (Edward C. Jr.). — 17 alpha-hydroxyprogesterone and the virilism of the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenocortical hyperplasia. A review. (*The Journal of Clinical Endocrinology*, 16, 1262, 1956.)
148. ROBERTS (K.E.) and PITTS (R.F.). — Influence of cortisone on renal function and electrolyte excretion in the adrenalectomized dog. (*Endocrinology*, 50, 51, 1952.)
149. ROBSON (J.S.) and LAMBIE (A.T.). — The influence of cortisone on the tubular reabsorption of osmotically free water in endocrine disorders. (*Scandin. J. Clin. and Lab. Invest.*, suppl. 31, 10: 304, 1957.)
150. ROBSON (J.S.) and LAMBIE (Anne T.). — Cortisone-Induced polyuria following hypophysectomy. (*The Am. J. Med.*, 27-769, 1959.)
151. ROBINSON (F.J.), POWER (M.H.) and KEPLER (E.J.). — The new procedures to assist in recognition and exclusion of addison's disease: preliminary report.
152. ROSEMBERG (E.), DUFALT (L.X.), BLOCH (E.), BUDNITZ (E.), BUTLER (P.) and BREM (J.). — Effects of progressive reduction of sodium. Intake on steroid excretion and electrolyte balance in salt-losing adrenal hyperplasia. (*J. Clin. Endocrin. and Metab.*, 20, 214, 1960.)
153. ROSENWALD (Alan K.) and coll. — Psychologic studies before and after clitoridectomy in female pseudohermaphroditism caused by congenital virilizing adrenal hyperplasia. (*Pediatrics*, 21, 832, 1958.)
154. ROSS (E.J.), Van HOFF (W.), CRABBE (J.) and THORN (G.W.). — Aldosterone excretion in hypopituitarism and after hypophysectomy in man. (*Am. J. Med.*, 28: 229, 1960.)
155. ROYER (P.). — Les syndromes adrénogénitaux avec perte de sel chez le nourrisson. (*Gazette Médicale de France*, 66, 107, 1959.)

156. SAWYER (W.H.). — Effect of posterior pituitary extract on permeability of frog skin to water. (*Am. J. Physiol.*, 187, 312, 1956.)
157. SHAEFFER (R.) und SOUCHON (F.). — Adrenogenitales Salzverlustsyndrom Bericht über 7 eigene Fälle. (*Archiv für Kinderheilkunde*, 158, 17, 1958.)
158. SCHERZ (R.G.) and GEPPERT (L.J.). — Recognition and treatment of adrenal crises in the newborn infant. (*Journal of Pediatrics*, 53, 645, 1958.)
159. SCHNEEBERG (N.G.) and coll. — Congenital virilizing adrenal hyperplasia in identical twins. (*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 19, 203, 1959.)
160. SCHROEDER (H.A.). — Renal failure associated with low extra-cellular sodium chloride: the low salt syndrome. (*J.A.M.A.*, 14, 117, 1949.)
161. SCHWARTZ (W.B.), BENNET (W.), CURELOP (S.) and BARTER (F.C.). — A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. (*Am. J. Med.*, 23, 529, 1957.)
162. SHEPARD (T.H.) and CLAUSEN (S.W.). — Case of adrenogenital syndrome with hypertension treated with cortisone. (*Pediatrics*, 8, 805, 1951.)
163. SIGUIER (F.), BAULIEU (E.E.), BÉTOURNE (Cl.), HICO (D.), ROBEL (P.) et DUBOST (Ch.). — Le syndrome de Conn. Hyperaldostéronisme « primaire » par adénome cortico-surrénalien. (*Sem. des Hôp.*, 36, 603, 1960.)
164. SKILLERNE (P.G.), CORCORAN (A.C.) and SCHERBEL (L.A.). — Renal mechanism in coincident Addison's disease and diabetes insipidus: effects of vasopressin and hydrocortisone. (*J. Clin. Endocrinol.*, 16, 171, 1956.)
165. SMITH (E.K.) and DE ALVAREZ (R.R.). — Congenital adrenal hyperplasia pseudo-hermaphroditism) before and after cortisone therapy. I. Adolescent development and menstruation. (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 72, 404, 1956.)
166. STRIBLING (S.H.) and SPURR (C.L.). — Polydipsia as a mechanism for the production of cortisone diuresis. (*J. Lab. Clin. Med.*, 44, 936, 1954.)
167. SYDNOR (K.L.), KELLEY (V.C.), RAILE (R.B.), ELY (R.S.) and SAYERS (G.). — Blood adrenocorticotrophin in children with congenital adrenal hyperplasia. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 82, 695, 1953.)
168. TEN BERGE (B.) et GROEN (A.). — Traitement prénatal par la cortisone dans la prévention du syndrome génito-urinaire du nouveau-né. (*Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 98, 2413, 1954.)
169. THELANDER (H.E.). — Congenital adrenal insufficiency associated with macrogenitosomia: follow-up and terminal report. (*J. Pediat.*, 29, 213, 1946.)
170. THORN (G.W.), MACH (R.S.) and coll. — Studies on the sodium retaining effect of adrenal cortical steroids. (*C.I.B.A.*, vol. VIII, 343, 1955.)

171. THORN (G.W.), KOEPF (G.F.) and CLINTON (M. Jr.). — Renal failure simulating adrenocortical insufficiency. (*New England J. Med.*, 231, 76, 1944.)
172. TEPPER (W.). — Congenital adrenocortical insufficiency with virilism. (*J. Ped.*, 34, 768, 1949.)
173. TOMKINS (M.J.), ECKMAN (E.) and SHARE (L.). — Extrarenal action of the adrenal cortex on electrolyte metabolism in nephrectomized and nephrectomized-evicerated rats. (*Am. J. Physiol.*, 116, 141, 1959.)
174. VALLA-LEQUEUX (Marie-Thérèse). — Contribution à l'étude des hyperplasies cortico-surrénales congénitales chez l'enfant. (Paris, Editions A.G.E.M.P., 1956.)
175. WHITE (F.P.) and SUTTON (L.E.). — Adrenogenital syndrome with associated episodes of hypoglycemia. (*J. Clin. Endocrinol.*, 11, 1395, 1951.)
176. WILKINS LAWSON. — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence (2d ed.). (Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1957.)
177. WILKINS (L.), BONGIOVANNI (A.M.), CLAYTON (G.W.), GRUMBACH (M.M.) and VAN WYCK (J.J.). — Virilizing adrenal hyperplasia: its treatment with cortisone and the nature of the steroid abnormalities. (*Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*, vol. VIII, Boston, Little, 1955, p. 400.)
178. WILKINS (Lawson) and CARA (José). — Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. V. Effects of cortisone therapy on testicular development. (*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 14, 187, 1954.)
179. WILKINS (L.), FLEISCHMANN (W.) and HOWARD (J.E.). — Macrogenitosomia precox associated with hyperplasia of the androgenic tissue of the adrenal and death from cortico-adrenal insufficiency. (*Endocrinology*, 26, 385, 1940.)
180. WILKINS (L.), GARDNER (L.I.), GRIGLER (J.F. Jr.), SILVERMAN (S.H.) and MIGEON (C.J.). — Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. I. Comparison of oral and intramuscular administration of cortisone, with a note on the suppressive action of compounds F and B on adrenal. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 12, 257, 1952.)
181. WILKINS (L.), GARDNER (L.I.), GRIGLER (J.F. Jr.), SILVERMAN (S.H.) and MIGEON (C.J.). — Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. II. Effects of cortisone on sexual and somatic development, with an hypothesis concerning the mechanism of feminization. (*J. Clin. Endocrinol. and Metab.*, 12, 277, 1952.)
182. WILKINS (L.), GARDNER (L.I.), GRIGLER (J.F. Jr.), SILVERMAN (S.H.) and MIGEON (C.J.). — Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. III. The control of hypertension with cortisone: with a discussion of variations in the type of congenital adrenal hyperplasia and report of a case with probable defect of carbohydrate-regulating hormones. (*J. Endocrinol. and Metabol.*, 12, 1015, 1952.)

183. WILKINS (L.), KLEIN (R.) et LEWIS (R.A.). — The response of A.C.T.H. in various types of adrenal hyperplasia. (In *Proc. First Clin. A.C.T.H. Conf.*, edited by John R. Mote, Philadelphia, Blakiston, 1950, p. 184.)
 184. WILKINS (L.), LEWIS (R.A.), KLEIN (R.), GARDNER (L.I.), CIRGLER (J.F. Jr.), ROSENBERG (E.) and MIGEON (C.J.). — Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. (*J. Endocrinol.*, 11 : 1, 1951.)
 185. WILKINS (L.), LEWIS (R.A.), KLEIN (R.) and ROSENBERG (E.). — The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia. (*Bull. John Hopkins Hosp.*, 86, 249, 1950.)
 186. WILSON (Robert B.) and KEATING (F. Raymond Jr.). — Pregnancy following treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. (*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 76, 388, 1958.)
 187. WIRZ (H.). — The location of antidiuretic action in the mammalian kidney. (*Neuro-Hypophysis*, p. 157, London, 1957, Academic Press.)
 188. WOLF (F.). — Female pseudo-hermaphrodisism with adreno-cortical failure in identical twins. (*Arc. Dis. Child.*, 29, 132, 1954.)
 189. YAMASHITA (T.) and KAZAKAE (F.). — Pregnancy and delivery at term by long term cortisone treatment of a congenital adrenocortical hyperplasia. (*Endocrinologia Japonica*, 3, 176, 1956.)
-

— DESCRIPTION DU SYNDROME DE DEBRÉ ET FIBIGER	43
— CLINIQUE	46
— <i>Le début</i>	46
— <i>Les symptômes</i>	46
— LES MODIFICATIONS HUMORALES	48
— <i>L'hyperkaliémie</i>	48
— <i>Autres modifications électrolytiques</i>	49
— <i>Les examens hormonaux</i>	49
— OBSERVATION	50
— <i>Examens hormonaux et électrolytiques</i>	52
— PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES	57
— TRAITEMENT DU SYNDROME DE PERTE DE SEL	59

— ESSAI PHYSIOPATHOLOGIQUE	61
— L'ÉLIMINATION RÉNALE DE L'EAU ET DES ÉLECTROLYTES	62
— <i>L'eau</i>	62
— <i>L'ion sodium</i>	63
— <i>L'ion potassium</i>	63
— LE CONTRÔLE HORMONAL DE LA RÉGULATION HYDROÉLECTROLYTIQUE RÉNALE	65
— <i>L'hormone antidiurétique</i>	65
— <i>La cortico-surrénale</i>	66
— PARTICULARITÉS PHYSIOLOGIQUES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ET LE NOURRISSON	74
— <i>La régulation rénale de l'équilibre osmotique</i>	74
— <i>La fonction surrénale</i>	74
— <i>L'hormone antidiurétique</i>	75
— LES TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES AU COURS DU SYNDROME DE PERTE DE SEL	76
— <i>Les réponses à l'A.C.T.H.</i>	76
— <i>Les doses nécessaires de D.O.C.A. et NaCl</i>	77
— L'ALDOSTÉRONE ET LE SYNDROME DE PERTE DE SEL	78
— RECHERCHE D'UN FACTEUR HORMONAL DE PERTE DE SEL	80
— <i>Arguments cliniques</i>	80
— <i>Recherches biologiques</i>	80
— <i>Recherches chimiques</i>	82
LIMITES ET AUTONOMIE DU SYNDROME DE PERTE DE SEL ..	83
— ASPECTS CLINIQUES	85
— <i>Variabilité du syndrome électrolytique</i>	85
— <i>Modalités du syndrome génital</i>	87
— ASPECTS BIOCHIMIQUES	89
— <i>Particularités quantitatives</i>	89
— <i>Particularités qualitatives</i>	90
— ASPECTS ANATOMIQUES	91
— ASPECTS GÉNÉTIQUES	93
— CONCLUSIONS	95
CONCLUSIONS	97
BIBLIOGRAPHIE	101

